

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
N° 489

**CONTRIBUTION
A L'UTILISATION
DE LA COMPLEXOMÉTRIE
au contrôle quantitatif
des Médicaments à l'Officine**

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
(section de Pharmacie)
présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
le 12 mars 1962
par

Robert BOUVET

certifié de Microbiologie et Sérologie
né le 12 février 1920 à Albertville (Savoie)

*Travail du Laboratoire de Chimie Analytique
de l'Ecole nationale de Médecine et de Pharmacie de Grenoble*

IMPRIMERIES RÉUNIES DE CHAMBÉRY

CONTRIBUTION
à l'utilisation de la Complexométrie
au contrôle quantitatif
des Médicaments à l'Officine

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 489

CONTRIBUTION
A L'UTILISATION
DE LA COMPLEXOMÉTRIE
au contrôle quantitatif
des Médicaments à l'Officine

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
(section de Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement

devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
le 12 mars 1962

par

Robert BOUVET

certifié de Microbiologie et Sérologie
né le 12 février 1920 à Albertville (Savoie)

*Travail du Laboratoire de Chimie Analytique
de l'Ecole nationale de Médecine et de Pharmacie de Grenoble*



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE, *Doyen Honoraire*.
Membre de l'Institut.

M. H. HERMANN, *Doyen*,
Correspondant de l'Institut.

M. M. LEVRAT, *Assesseur*.

M. L. REVOL, *Assesseur*.

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM.

HERMANN,
CIBERT
PONTUS,
(détaché à Beyrouth)
DECHAUME,

ROCHET,

CHAMBON,
WERTHEIMER,
PAUPERT-RAVAULT,
FROMENT,
CROIZAT,
ENSELME,
MALLET-GUY,
GUILLEMINET,

REVOL,
POLLOSSON
PIGEAUD,
BOURRET,
LEVRAT,
SOHIER,
DUCLOS,
BERNHEIM,

JOURDAN,
NETIEN,
BERTRAND,
BADINAND,
DREVON,
ROCHE
COUDERT,

Physiologie.
Clinique urologique.
Physique biologique.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène men-
tale.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opé-
ratoire.
Chimie organique et toxicologie.
Clinique chirurgicale B.
Clinique médicale B.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
Clinique médicale C.
Chimie biologique et médicale.
Clinique chirurgicale A.
Clinique de chirurgie orthopédique et de
chirurgie infantile.
Pharmacie galénique et matière médicale.
Clinique gynécologique.
Clinique obstétricale.
Médecine du travail.
Clinique médicale A.
Hygiène et action sanitaire et sociale.
Clinique stomatologique.
Clinique médicale infantile et hygiène du
premier âge.
Biologie médicale et pharmacodynamie.
Botanique et cryptogamie.
Clinique chirurgicale C.
Chimie analytique pharmaceutique.
Pharmacie chimique et pharmacologie.
Médecine légale et déontologie.
Parasitologie et pathologie exotique.

MM.

MOUNIER-KUHN,

PAUFIQUE,
THIERS,

BRUN,
CREYSEL,
DARGENT,
GUICHARD,
GIRARD Paul
LATARJET,
PEYCELON,
GIRARD Marcel,
VACHON,
GALY,
KEHL,
PAPILLON,
JEUNE,
GONIN,

MONNET,

Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-
phonologie.
Clinique ophtalmologique.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et
allergologie.
Clinique de pneumo-phtisiologie.
Clinique traumatologique des membres.
Cancérologie.
Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expérimentale.
Anatomie.
Pathologie chirurgicale.
Thérapeutique.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies respiratoires.
Histologie et embryologie.
Radiologie.
Clinique des maladies infectieuses.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et
écologie sociale.
Bactériologie.

Professeurs à titre personnel

BERGER,
DORCHE,

Physique nucléaire appliquée à la médecine.
Technologie pharmaceutique.

Professeurs sans chaire

BANSSILLON,
ROMAN,
BERTOYE,
CIER J.-François,
CHATONNET,
CIER André,
PERROT,

Obstétrique.
Parasitologie.
Bactériologie.
Physiologie.
Physiologie.
Pharmacie chimique et pharmacologie.
Chimie organique et toxicologie.

Maîtres de Conférences-agrégés

Médecine.

FEROLDI,
CREYSEL Roger,
DUROUX Emile,
BRETTE René,
DUMONT Louis.
THIVOLET Jean,
GARIN Jean-Paul,
MORET Robert,
BOUCHET Alain,
TOMMASI Michel,
RIFFAT Georges,
JOUVET Michel,
FAVRE-GILLY Jean,

Anatomie pathologique.
Chimie biologique et médicale.
Anatomie.
Thérapeutique.
Histologie.
Hygiène.
Parasitologie.
Physique.
Anatomie.
Anatomie pathologique.
Hygiène.
Pathologie expérimentale.
Hématologie.

Pharmacie.

MM.

ODDOUX Lucien,
MALLEIN René,
GRAS Jean
PEYRIN Jean-Olivier,

Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique.
Chimie biologique.
Physique.

Agrégés en exercice

MATHIEU Jacques,
MARION Joseph,
GUINET Paul,
PONT Maurice,
VIGNON Georges,
REVOL Louis,
PLAUCHU Marcel,
TRAEGER Jules,
MARION Pierre
MICHAUD Pierre,
JAUBERT DE BEAUJEU M.
SAUTOT Jean,
GUILLEMIN Georges,
BURTHIAULT René,
GIGNOUX Marcel,
FRANÇOIS René,
FREIDEL Charles,
DEVIC Michel,
DESPIERRES Charles,
DE MOURGUES Georges,
FRANCILLON Jacques,
SAUBIER Eugène,
COLOMB Daniel,
COLIN Marcel,
TOLOT François,
GUYOTAT Jean,
SCHOTT Bernard,
DUMONT Martial,
BONAMOUR Georges,
DURAND Louis,
GARDE Alexandre,
PERRIN André,
LARBRE François,
MORNEX René,
NORMAND Jean,
MARET Gilbert,
DESCOTES Jacques,
CHASSARD Jean-Louis,
ALLEGRE Georges,
HUGONNIER René,
FAYSSE Robert
GAILLARD Jean,
KALB Jean-Claude,

Obstétrique.
Orthopédie.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Obstétrique.
Oto-Rhino-Laryngologie.
Pédiatrie.
Stomatologie.
Médecine générale.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Dermatologie.
Médecine légale.
Médecine du travail.
Neuro-psychiatrie.
Neuro-psychiatrie.
Obstétrique.
Ophtalmologie.
Urologie.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Electro-radiologie.
Neuro-chirurgie.
Ophtalmologie.
Orthopédie.
Oto-rhino-laryngologie.
Pneumo-phtisiologie.

Examineurs de la Thèse

MM. BADINAND, *Président*,
CIER.
CŒUR,
MALLEIN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BADINAND

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Chimie Analytique
Pharmacien des Hôpitaux

Après nous avoir fait bénéficier de son enseignement pendant nos déjà lointaines années d'Etudes, Il nous fait le très grand honneur de présider notre Jury de Thèse.

Nous lui en exprimons toute notre reconnaissance et l'assurons de notre plus profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. CIER

Après nous avoir reçu avec une extrême bienveillance, a bien voulu s'intéresser à notre travail et faire partie de notre Jury.

Nous l'en remercions respectueusement.

Monsieur le Professeur A. CŒUR

Il nous a accueilli dans son Laboratoire et tout au long de notre travail, nous a prodigué ses conseils, et nous a montré une patience souriante et continue.

Nous ne saurions trop le remercier et le prions de croire en notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé R. MALLEIN

dont nous sommes très fier d'avoir été l'ami pendant nos Etudes à la Faculté.

Nous le remercions sincèrement d'avoir accepté de juger notre travail.

A Monsieur le Professeur A. BOUCHERLE

Il fut notre camarade de promotion à la Faculté.

Sa délicate amitié et ses encouragements soutenus, nous ont permis de réaliser ce travail auquel nous aspirions depuis de nombreuses années.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde amitié.

INTRODUCTION

Le contrôle des médicaments à l'officine constitue un des problèmes toujours préoccupants de notre profession. En effet, pris par l'engrenage des besognes administratives ou commerciales, le pharmacien risque de pécher par excès de confiance et de n'effectuer qu'une vérification par trop sommaire des produits qu'il est amené à utiliser. Un certain nombre d'esprits avertis se sont élevés contre cette dangereuse euphorie et ont justement préconisé une utilisation plus rigoureuse des capacités d'analyste du pharmacien. Ceci dans le but de le mettre à l'abri d'accidents, évidemment rares, mais qui peuvent être lourds de conséquences. C'est ainsi que récemment Sérusclat (1) après avoir publié des fiches techniques permettant l'identification des matières premières officinales (2) a indiqué quelques méthodes simples assurant le contrôle des préparations galéniques effectuées à l'officine.

Un essai sérieux doit comprendre une identification précise et dépourvue d'ambiguïté, la recherche des principales impuretés pouvant souiller le produit livré et une détermination quantitative du principe actif. C'est ce dernier point qui nous a paru le plus systématiquement négligé dans la pratique journalière. Ce fait peut s'expliquer en partie par la complexité des méthodes actuelles d'analyse, qui imposent fréquemment un appareillage coûteux et délicat, assez souvent absent à l'officine et dont le fonctionnement ne peut s'appliquer qu'à un nombre élevé d'essais.

Il nous a pourtant semblé qu'il devait être possible d'utiliser un procédé suffisamment simple et général pour que son application systématique au domaine officinal soit envisagée, au moins pour les corps contenant des éléments minéraux. Sur les conseils de Messieurs les Professeurs CŒUR et BOUCHERLE, nous avons décidé d'essayer la méthode complexométrique. En effet cette technique, relativement récente, réunit un certain nombre des qualités que notre but pratique exigeait. Elle est :

simple, comme le sont en général les techniques volumétriques. Aussi simple que la titration d'une base par un acide, son point d'équivalence est marqué par le changement de teinte d'un indicateur coloré.

(1) F. SÉRUSCLAT. — *Lyon Pharma.* (1961) 12, 99-116.

(2) F. SÉRUSCLAT. — *Lyon Pharm.* (1959), 10, 163.

rapide, les manipulations de la complexométrie peuvent parfaitement être réalisées à l'officine, c'est-à-dire avec le risque d'être interrompues assez souvent.

facile à mettre en œuvre : le matériel nécessaire est des plus courants.

générale : deux solutions titrées très stables, nous ont permis l'analyse de la plupart des dérivés minéraux inscrits à la Pharmacopée française. Cet argument nous a paru l'un des plus importants parmi ceux que l'on peut invoquer à l'appui de cette méthode.

précise : il est toujours possible d'utiliser une prise d'essai relativement importante, répartie ensuite dans un grand volume. La pesée peut alors se faire sur un trébuchet, c'est-à-dire avec le matériel normalement présent à l'officine.

* * *

Notre travail n'a pas l'ambition d'apporter une contribution scientifique à l'étude de la complexométrie. Nous l'avons seulement envisagé comme un apport original à la pratique officinale. Aussi nous nous sommes toujours placé dans les conditions de manipulations habituelles à l'officine, sacrifiant surtout à la simplicité. Nous avons présenté nos résultats de façon à les rendre plus facilement, plus directement utilisables pour tous ceux qui désirent appliquer les techniques que nous avons employées.

Pour chacun des cations essayés, après avoir donné le principe du dosage, nous exposons les résultats obtenus à partir des sels inscrits au Codex. Nous avons également réalisé des essais sur des préparations galéniques pour préciser dans quelle mesure les dosages restaient spécifiques en présence de mélanges complexes. Enfin nous avons analysé des associations renfermant des sels de plusieurs métaux, résolvant ainsi le problème posé par le contrôle de certaines préparations officinales.

Dans notre travail nous avons adopté le plan suivant, en présentant nos résultats dans l'ordre croissant des poids atomiques des éléments.

PLAN

Généralités

BREF RAPPEL HISTORIQUE
BREF RAPPEL THÉORIQUE
LES COMPLEXONS
INDICATEURS POUR MÉTAUX
MÉTHODES DE TITRAGE

Travaux personnels

MÉTHODE DE TRAVAIL
RÉACTIFS
DOSAGE D'UN CATION ISOLÉ
 Magnésium
 Calcium
 Manganèse
 Fer
 Cuivre
 Zinc
 Strontium
 Baryum
 Mercure
 Plomb
 Bismuth
DOSAGE DE MÉLANGES DE CATIONS
 Cuivre et zinc
 Cuivre, zinc et plomb
 Zinc et calcium.

Conclusions

Bibliographie

Avant d'exposer nos résultats, nous avons l'agréable devoir d'adresser nos remerciements à ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce travail. La méthode complexométrique n'étant pas encore connue lors de nos études pharmaceutiques, nous avons dû nous initier à ses pratiques. M. le Professeur CŒUR a eu l'amabilité de nous accueillir dans son laboratoire, où ses assistantes M^{lles} BAUDUIN et ALARY nous aidèrent à nous familiariser avec les principales techniques complexométriques.

MM. les Professeurs CŒUR et BOUCHERLE ont bien voulu porter quelque intérêt à notre travail et en ont guidé le déroulement. Nous les remercions de l'appui qu'ils nous ont donné pour parvenir au but que nous nous étions fixé.

Nous ne saurions enfin oublier M. QUINCY, Pharmacien des Hôpitaux, chef de Travaux à la Faculté, pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués pour la rédaction de cette thèse.

GÉNÉRALITÉS

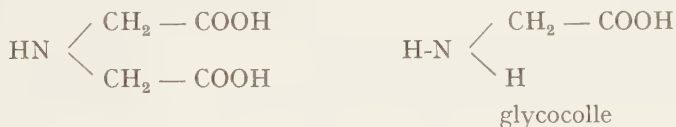
Les méthodes complexométriques, qui permettent d'effectuer le titrage d'un grand nombre d'ions métalliques, d'une façon simple, rapide, précise, sont caractérisées par la formation de chélates, entre une molécule organique dite complexon ou agent chélatant et un métal qui est dit complexé ou chélaté (MORGAN et DREW).

BREF RAPPEL HISTORIQUE

Rappelons (3) les complexes d'origine minérale, tels que ceux formés par le cuivre et l'ammoniaque, le cyanure de potassium avec l'argent, le cuivre, les sels de fer,

les complexes d'origine organique avec l'acide tartrique, le glycérol, la diméthylglyoxime, la dithizone, l'oxine.

Parmi les très nombreux réactifs organiques : ceux utilisés en complexométrie, les complexons, présentent dans leur molécule au moins deux restes acide acétique liés à un seul atome d'azote et on peut les considérer comme des dérivés de l'acide aminodiacétique : (4)



C'est en 1945 (5-6) que furent entrepris les premiers travaux sur les complexes que les métaux forment avec l'acide nitrilotriacétique et l'acide éthylènediaminetétra-acétique. La grande stabilité et la composition simple de ces complexes, firent naître la pensée d'utiliser ces acides aminopolycarboxyliques en analyse volumétrique. On compara les cations métalliques à l'ion hydrogène et les agents chélatants à

(3) L. DOMANGE. — *Ann. Falsi. Fraudes* (1957) 581-582, 229-239. — *Ann. Falsi. Fraudes* (1957), 583-584, 269-281.

(4) E. LEROI. — *Mises au point Chim. Anal.* (1953) 1^{re}, 1-103-104-125.

(5) G. SCHWARZENBACH, E. KAMPITSCH, R. STEINER. — *Helv. Chim. Acta* (1945), 28, 828-840.

(6) SIEGFRIED A. G., *Complexon. Zofingue*, Suisse (1957).

l'ion hydroxyle, et on mit en évidence l'importante variation de pH qui accompagne le phénomène de complexation, quand des sels de métaux lourds sont traités en milieu alcalin par les sels alcalins de ces acides aminocarboxyliques.

SCHWARZENBACH (7) étudiait alors l'acide uramildiacétique dérivé de l'acide iminodiacétique, qu'il avait synthétisé en partant de l'acide aminobarbiturique ; il remarqua que souvent la solution, où s'effectuait cette synthèse, était colorée en rouge par de petites quantités de murexide, sel d'ammonium de l'acide purpurique, qui se formaient par oxydation atmosphérique. Par hasard et servi par son esprit scientifique, il remarqua le changement de couleur produit par les ions calcium contenus dans l'eau calcaire du robinet, lorsqu'on lavait les récipients ayant servi à cette synthèse. Il étudia ce phénomène et découvrit l'important principe des indicateurs pour métaux après avoir reconnu l'analogie qui existe avec les indicateurs acides-bases.

La murexide fut immédiatement utilisée pour le dosage du calcium. Guidé par les travaux de C. BRENNER, Walter BIEDERMANN examina les colorants du groupe de l'Eriochrome et ainsi fut découvert le plus important indicateur pour métal : le Noir Eriochrome T (8).

La méthode de dosage volumétrique utilisant comme indicateur le noir ériochrome T, fut décrite pour la première fois, en janvier 1948, mais ce n'est que deux ans plus tard seulement, que commencèrent à paraître de très nombreuses publications sur cette nouvelle méthode. On dosa d'abord les métaux alcalino-terreux puis, après la découverte d'indicateurs plus spécifiques, les métaux lourds.

Il faut alors noter les importantes découvertes par H. FLASCHKA, R. PRIBIL, J. KINNUNEN, de méthodes de dosages de plusieurs métaux, soit directement soit par retour.

Et c'est en 1955 seulement, que SCHWARZENBACH exposa la théorie de cette nouvelle méthode de dosage.

BREF RAPPEL THÉORIQUE

Comment se forment ces constructions moléculaires complexes organométalliques ? Comment les atomes sont-ils liés entre eux ?

Pour essayer de répondre à ces questions, citons les travaux de WERNER pour qui les atomes métalliques situés au centre du complexe

(7) G. SCHWARZENBACH. — *Complexometric titrations* (1957).

(8) G. SCHWARZENBACH, W. BIEDERMANN. — *Helv. Chim. Acta* (1948), 31, 678-687.

possèdent d'une part des valences normales principales et d'autre part des valences secondaires. La nature de cette liaison a été expliquée par la théorie électronique (LEWIS, SIDGWICK, KASSEL, PAULING), théorie qui n'explique pas de façon satisfaisante l'existence de certains complexes pour lesquels il est nécessaire de faire appel en outre aux propriétés magnétiques de l'atome métallique central.

Pour l'analyste, le fait fondamental réside dans la disparition de la majorité des propriétés chimiques habituelles des constituants de l'ion aussi bien pour l'atome métallique central, que pour les radicaux ou molécules, qui lui sont accolés. Le métal lui-même est dissimulé à ses réactifs usuels.

Cependant les complexes ont la propriété de se dissocier à un degré plus ou moins grand, laissant l'atome métallique plus ou moins vulnérable à ses réactifs habituels. Cette attaque se fait suivant les lois régissant les équilibres.

Il faut préciser que dans les complexes organiques, il existe dans la molécule complexante plusieurs points de liaison, et qu'il en résulte la formation d'anneaux, de cycles : on obtient des chélates. Une propriété très importante des chélates est leur stabilité. La constante de dissociation écrite à partir de la loi d'action de masse donne « la constante de stabilité » du chélate considéré. La comparaison des constantes de stabilité de deux molécules complexantes différentes, permettra de prévoir, quelle sera celle qui l'emportera sur l'autre, lorsqu'elles seront mises en compétition vis-à-vis du même ion métallique.

La valeur du pH de la solution, où se produit la réaction de complexation, a, en règle générale, une importance considérable.

Les chélates sont généralement plus stables en milieu alcalin, qu'en milieu acide, surtout pour les alcalino-terreux : ainsi, avec l'acide éthylène diaminetétra-acétique, le calcium n'est plus dissimulé à l'ion oxalique pour des pH inférieurs à 7,5.

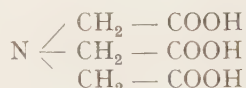
Ces seuils de décomplexation sont en principe différents d'un métal à un autre ; cette propriété peut être mise à profit en faisant varier le pH du milieu et par exemple servir à éliminer un métal présent à l'état d'impureté. A ce sujet citons, les travaux de SOLIVA (9) qui a mis en évidence, ce qu'on peut appeler, la force relative de chélation de quelques ions métalliques en fonction du pH.

(9) M. SOLIVA. — *Schw. Apot. Zeit.* (1955), 93, 109, 117-127, 134-144, 149.

LES COMPLEXONS

Ont surtout été étudiés d'un point de vue analytique :

1. L'acide nitrilotriacétique



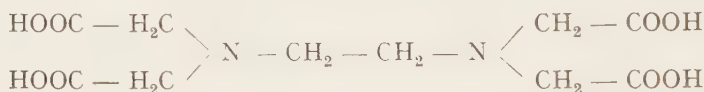
ou Complexon I, désigné par H_3X .

Poids moléculaire : 191,1

Le complexon I est très peu soluble dans l'eau froide. Pour les besoins de l'analyse on prépare une solution de sel disodique Na_2XH ou Trilon A.

Il n'est pratiquement plus employé en chimie analytique.

2. L'acide éthylènediaminetétra-acétique

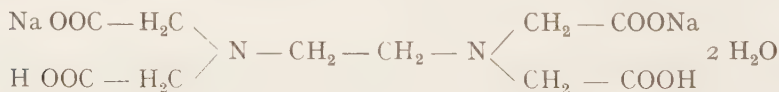


ou complexon II, versène, désigné souvent sous le nom de EDTA (comme ses sels), ou H_4Y

Poids moléculaire : 292,1

Le complexon II étant très peu soluble dans l'eau, on préfère ses sels : le sel tétrasodique ou Trilon B et surtout,

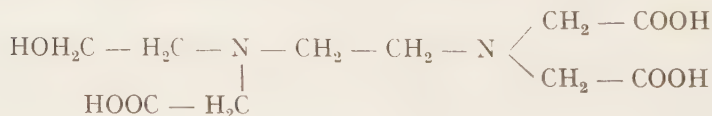
3. Le sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique ou éthylène-diaminetétracétate de sodium.



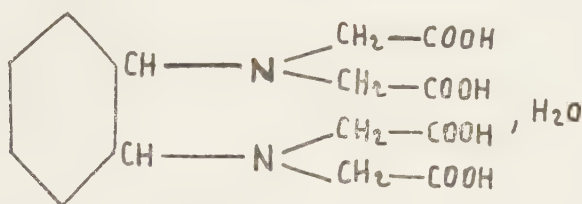
ou complexon III, Idranol III, versénate ou $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$, Y , $2\text{H}_2\text{O}$

Poids moléculaire : 372,1

4. L'acide N Hydroxyéthyléthylènediaminetriacétique ou HEDTA



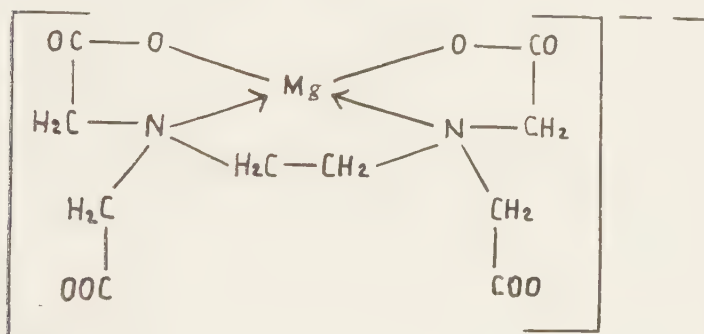
5. L'acide 1,2 diaminocyclohexane N-N tétra-acétique, ou complexon IV (D.C.T.A.)



Poids moléculaire : 364,4

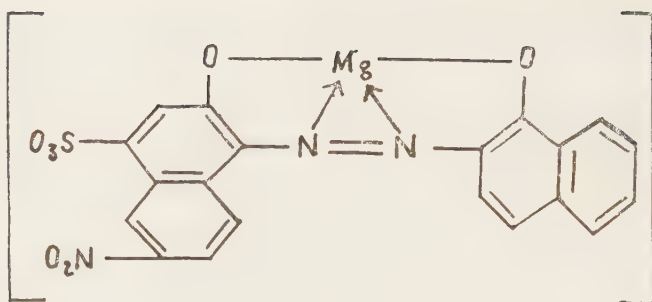
Le complexon III est de loin, le plus employé en chimie analytique. C'est lui seul que nous utiliserons.

Le chélate magnésium-complexon III peut s'écrire :



C'est SCHWARZENBACH qui eut l'idée d'utiliser à des fins analytiques, les complexons employés dans l'industrie pour éliminer certains métaux gênants, quand il découvrit le principe des indicateurs pour métaux. Ces réactifs colorés caractéristiques d'ions métalliques, ne sont autres que des complexants et possèdent une teinte propre lorsqu'ils sont à l'état libre, et une autre teinte lorsqu'ils tiennent prisonnier un atome métallique. Ces colorants forment avec les cations métalliques des chélates, comme l'a montré SCHWARZENBACH avec le noir ériochrome T, dont il a pu mesurer les constantes.

Au cours du dosage, il se produit une compétition entre l'agent complexant et ces réactifs colorés. Lorsque tout le métal est capté par le versénate, l'indicateur reprend sa coloration propre.



Chélate
Noir Eriochrome T — Magnésium

Ainsi le magnésium et le noir ériochrome T donnent (à pH = 10 environ) un chélate rouge vineux, alors que le noir ériochrome T non complexé est bleu (dans une zone de pH comprise entre 8 et 12). Le chélate noir ériochrome T — magnésium a une constante égale à : 10^{-7} , celui du complexon III avec le magnésium : 10^{-8} .

Prenons une solution d'ions Mg^{++} , ajoutons un peu de noir ériochrome T, ce dernier complexe un peu du magnésium présent en prenant une teinte rouge. Versons une solution titrée de complexon III, celui-ci s'empare d'abord des ions Mg^{++} libres, puis lorsque ceux-ci ont disparu, le complexon l'emporte sur le noir ériochrome T, lui prenant son magnésium et le laissant libre, sous la forme bleue. Le virage est d'une netteté remarquable.

La plupart de ces réactifs sont, en dehors de la présence de tout ion métallique, sensibles au pH. On se place donc si possible, dans une zone de coloration intense et nette, compatible évidemment avec l'existence du chélate.

Lorsqu'on ajoute une solution de complexon à une solution d'ions divalents ou trivalents le pH s'abaisse progressivement et il a été observé que la combinaison se faisait toujours dans la proportion de : Un atome métallique pour Une molécule de complexon, avec libération d'une quantité fixe pour un complexant donné, d'ions hydrogène, ce qui laissait entrevoir la possibilité d'un dosage acidimétrique, mais cette technique est délicate ; aussi pratiquement, presque toutes les méthodes proposées font intervenir les indicateurs de métaux.

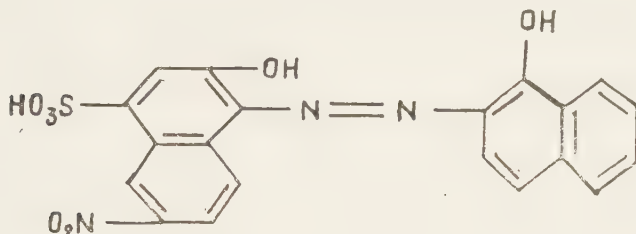
Les indicateurs étant sensibles au pH et la complexation s'accompagnant d'une libération d'ions H^+ il est indispensable d'ajouter à la solution à doser, avant le complexon, une solution-tampon qui permettra d'une part, d'avoir un virage net et d'autre part, d'avoir une complexation complexon-métal complète et sans précipité.

INDICATEURS POUR MÉTAUX

Citons brièvement :

Le Noir Eriochrome T

C'est le sel sodique d'un colorant dihydroxyazoïque sulfoné et nitré.



C'est l'indicateur le plus employé en complexométrie. Sa solution aqueuse est bleu foncé entre $\text{pH} = 8$ et 12 .

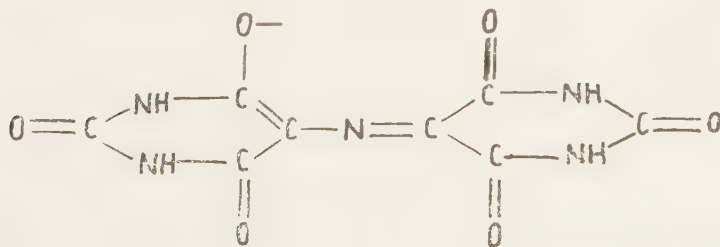
Dans une zone de pH comprise entre 8 et 10 il forme des chélates colorés en rouge bordeaux avec Mg^{++} , Zn^{++} , Cd^{++} , Pb^{++} , Mn^{++} , Hg^{++} et Ca^{++} , Mg^{++} .

Le noir ériochrome T, en solution aqueuse, est peu stable ; la solution doit être renouvelée tous les deux ou trois jours. La solution à $0,40$ pour cent dans l'éthanol se conserve deux ou trois semaines. La solution dans la triéthanolamine se conserverait pendant plusieurs mois.

Il est préférable d'utiliser une trituration à un pour cent dans le chlorure de sodium finement pulvérisé, cette trituration étant indéfiniment stable. On en prélèvera trois ou quatre décigrammes pour un dosage.

La Murexide

est le sel d'ammonium de l'acide purpurique :

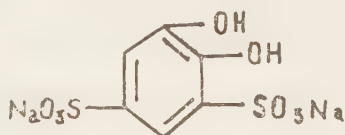


Aux pH au-dessus de 11, sa solution est colorée en bleu violet. Elle donne un chélate rouge avec Ca^{++} , des chélates jaunes avec Co, Ni, Cu.

La solution aqueuse de murexide n'étant pas stable, on se sert d'une trituration à un pour cent dans du chlorure de sodium finement pulvérisé.

Le Tiron

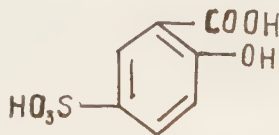
ou sel disodique de l'acide 1-2 dihydroxybenzène-3-5 disulfonique :



réactif incolore formant des chélates colorés en bleu vert avec Fe^{+++} en milieu faiblement acide.

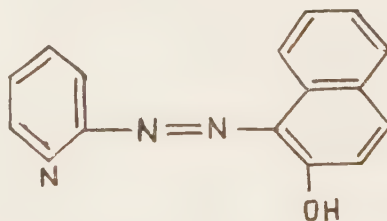
On utilise une solution aqueuse à cinq pour cent, cette solution est stable.

L'acide sulfosalicylique



réactif incolore formant des chélates colorés en rouge foncé avec Fe^{+++} en milieu faiblement acide.

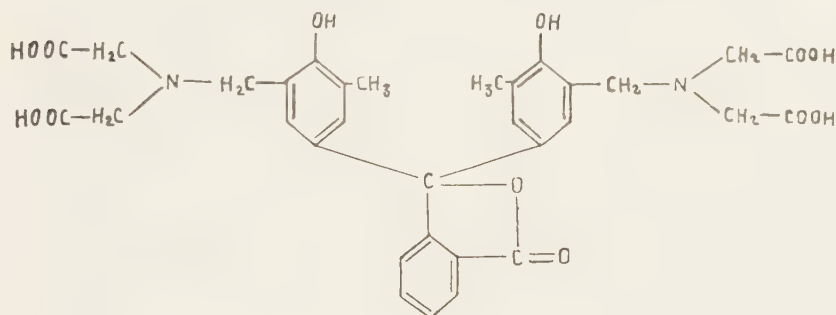
Le pyridylazo-2-naphtol-2 ou P.A.N



Le P.A.N. forme des chélates colorés avec de nombreux cations, ces chélates sont plus facilement dissociés que ceux du noir ério-

chrome T. Les métaux alcalinoterreux ne réagissent pas. On peut employer le P.A.N. en milieu faiblement acide, ce qui permet par exemple de titrer directement le cuivre, le cadmium ou le zinc, en présence de métaux alcalinoterreux.

Le Pourpre de Phtaléine ou métacrésolsulfonephtaléine.



Ses solutions sont incolores pour des pH inférieurs à 6. Entre pH 7 et pH 10 elles sont roses et au voisinage de pH 11 violet intense. En milieu ammoniacal, le colorant forme des chélates teintés en violet avec le baryum et le strontium. Le chélate calcique est rouge, le magnésien rose. Avec les métaux lourds les chélates sont incolores. On utilise une solution préparée avec 0,10 g du produit en suspension dans 50 ml d'eau additionné goutte à goutte d'une solution décimolare de soude jusqu'à dissolution. Le volume est complété à 100 ml. La solution doit être préparée extemporanément.

Le pourpre de phtaléine a été utilisé pour la détermination du baryum et du strontium.

MÉTHODES DE TITRAGE

Méthode directe

On tamponne en général en milieu alcalin, on ajoute l'indicateur et on verse le complexon III jusqu'à virage de l'indicateur dans sa forme libre.

Si certains hydroxydes risquent de précipiter au pH utilisé, on peut complexer, les métaux correspondants en utilisant un complexant faible, tel l'acide tartrique, qui n'empêchera pas le titrage.

Méthode indirecte ou en retour

Dans cette technique, après avoir tamponné pour passer à un pH convenable, on ajoute à la solution à doser une quantité (N ml), connue et en excès, de complexon III, puis on titre l'excès avec une solution titrée de zinc.

Soient n ml de solution de zinc utilisés. La différence $N-n$ nous donne le nombre de millilitres consommé pour complexer le métal à doser.

Cette méthode permet d'effectuer la chélation initiale à un pH qui, éventuellement ne conviendrait pas à la solution à titrer primitive.

* * *

Citons pour mémoire les titrages acidimétriques, colorimétriques, électriques et surtout le titrage par déplacement, en substituant au métal à doser un autre métal plus facilement décelable.

Titration de mélanges de cations

Il est possible de doser par complexométrie environ vingt métaux différents. En général, ces méthodes donnent des résultats précis, pour une solution ne contenant qu'un seul métal.

Dans le cas où la solution renferme plusieurs cations, l'application de procédés spéciaux, peut quelquefois, permettre de déterminer tout d'abord l'ensemble des métaux complexables, puis ensuite chacun d'eux, en laissant les autres dissimulés. Ces méthodes particulières utilisent :

1. — *Variation du pH et de l'indicateur*

On dose le fer en présence d'un grand nombre d'autres métaux en opérant à pH 2,5.

On dose le cuivre, le cadmium, le zinc en présence de métaux alcalino-terreux à pH 5 avec le P.A.N. comme indicateur.

2. — *Masquage*

Pour rendre indifférents au complexon certains cations gênants, on aura recours à des substances qui complexent fortement ces cations, sans agir sur le métal que l'on veut doser.

On emploie surtout le cyanure de potassium, le fluorure d'ammonium, le dimercapto 2-3 propanol (B.A.L.), la triéthanolamine.

3. — *Isolement de cations*

par précipitation ou extraction avec des solvants organiques après l'emploi de réactifs spécifiques.

par les méthodes classiques de précipitation. Au lieu de peser le précipité on le dissoudra et titrera le cation avec le complexon.

La complexométrie dans l'analyse des médicaments

De nombreux travaux concernant spécialement l'utilisation de la complexométrie dans le dosage des médicaments ont été réalisés et parmi ceux-ci nous pouvons citer ceux de J. A. GAUTIER et LEROI (10) (11), ALESSANDRO, MECARELLI et NOVACIC (12), FLASCHKA (13), SIJDERIUS (14), MINOLA et ROCCHI (15), SCHMITZ (16, A. CŒUR et N. BAUDUIN (17) ABDINE (18), HASLAM, SQUIRREL, HESKINS (19).

Notons encore les travaux de R. PALLAUD (20), de MEYER (21) sur le bismuth, et les études de SOUCHAY (22), GROEBEL et SCHNEIDER (23), WU CHI FOU (24) sur l'utilisation de composés organométalliques insolubles qui peuvent permettre par titrage complexométrique du métal, de connaître la quantité de la substance organique présente dans l'échantillon.

Nous ne saurions oublier le travail de M. et M^{me} MARILIER (25).

Enfin il nous est agréable de citer, bien que ne se rapportant pas directement à notre sujet, le travail de BADINAND et WINICKI (26).

-
- (10) J. A. GAUTIER, E. LEROI. — *Ann. Pharm. Franç.* (1952), 10, 657-666.
(11) E. LEROI, J.-A. GAUTIER. — *Ann. Pharm. Franç.* (1953), 11, 329-336.
(12) G. ALESSANDRO, E. MECARELLI, L. NOVACIC. — *Boll. Chim. Farm.* (1954), 93, 319-332.
(13) H. A. FLASCHKA. — *EDTA Titrations* (1959).
(14) R. SIJDERIUS. — *Anal. chim. acta.* (1954), 10, 517-519.
(15) G. C. MINOLA, B. ROCCHI. — *Boll. Chim. Farm.* (1958), 97, 272-274.
(16) B. SCHMITZ. — *Deut. Apot. Zeit.* (1957), 97, 399-403.
(17) A. CŒUR, N. BAUDUIN. — *Bull. Tr. Soc. Pharm. Lyon* (1959), 3, 53-58.
(18) H. ABDINE. — *Arz. Forsch* (1956), 6, 698-700.
(19) J. HASLAM, D. SQUIRREL, M. HESKINS. — *Analyst.* (1957), 82, 117-120.
(20) R. PALLAUD. — *Chim. Ann.* (1961), 43, 488-499.
(21) R. R. MEYER. — *Ann. Pharm. Franç.* (1961), 19, 331, 340.
(22) P. SOUCHAY. — *Bull. Soc. Chim.* (1940), 7, 797, 894.
(23) W. GROEBEL, E. SCHNEIDER. — *Zeits. f. anal. chem.* (1955), 146, 191, 193.
(24) WU CHI FOU et Coll. — *Ac. Pharm. Sin.* (1959), 7, 83, 89.
(25) MARILIER (M. et M^{me}). — *Cour. Chim. Biol. Nancy* (1961), 43, 702-718.
(26) A. BADINAND, B. WINICKI. — *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon* (1958), 2, 45-54.

TRAVAUX PERSONNELS

Le contrôle d'une matière première pharmaceutique qu'il soit réalisé à l'officine ou dans un laboratoire industriel comprend toujours deux opérations :

La première correspond à un essai qualitatif, visant à définir les caractères d'identité de la substance soumise à l'analyse.

La deuxième, dans l'ordre chronologique des manipulations, a pour but de déterminer par le dosage le degré de pureté de l'échantillon.

Le premier stade de l'essai est certainement le plus important du point de vue pharmaceutique, car il permet de détecter les erreurs grossières, souvent graves de conséquences.

La seconde étape vise à contrôler la valeur marchande des produits analysés. Elle est assez souvent négligée dans le travail courant de l'officine. Son intérêt est pourtant évident pour la protection de la Santé Publique : tout produit dont les normes quantitatives s'écartent de celles de la Pharmacopée doit être rejeté.

C'est pour pallier cette carence partielle que nous avons recherché une méthode d'analyse quantitative suffisamment simple et générale pour être d'application journalière à l'officine. Mais une technique quantitative, si précise et spécifique soit-elle, ne peut à elle seule, remplacer un essai qualitatif qui gardera toujours sa nécessité.

Avant d'aborder l'exposé des résultats que nous avons obtenus, nous allons décrire la méthode que nous avons suivie en insistant sur les détails pratiques.

Nous pensons ainsi rendre notre travail plus facilement utilisable.

MÉTHODE DE TRAVAIL

Le contrôle d'identité du corps à doser ayant été effectué une prise d'essai de ce corps exactement pesée, est mise en solution.

Pour apporter la plus grande simplification possible à la conduite de nos dosages, nous avons respecté les règles suivantes :

1^o Utiliser uniquement des solutions centimoléculaires de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique dénommé plus simplement, complexon III ou versénate ou EDTA.

2^o Conduire chaque dosage, de façon telle que le changement de coloration de l'indicateur se produise, lorsqu'à une prise d'essai de 10 ml exactement mesurés, de la solution du cation à doser, environ 10 ml de solution d'EDTA 0,01 M auront été ajoutés à l'aide de la burette.

Nous avons vu que la complexation de l'EDTA et du cation à doser, se fait dans la proportion de Une molécule d'EDTA pour Un atome métallique, que ce dernier soit bi ou tri-valent. Donc si la molécule d'un sel métallique contient deux ou trois atomes de métal, il faudra deux ou trois molécules d'EDTA pour la complexer exactement.

Pour chaque métal et ses sels, nous indiquerons la correspondance en poids avec Un millilitre de solution d'EDTA 0,01 M, ce qui nous permettra de calculer facilement le poids de l'échantillon moyen du corps à doser, que nous devrons solubiliser puis diluer, dans la fiole jaugée convenable, jusqu'à un volume final de 100 ml ou 1 000 ml.

Nous avons effectué la plupart de nos pesées sur une balance de précision. Dans un certain nombre de cas, nous avons utilisé un trébuchet ordinaire, voulant nous placer délibérément dans les conditions habituelles de manipulations à l'officine. En général, ces pesées ont été contrôlées à la balance de précision au dixième de milligramme. Nous avons pu ainsi vérifier que l'erreur relative provoquée par la faible précision du trébuchet ne dépassait pas 0,50 pour cent, à condition que les prises d'essai soient supérieures à un gramme.

La prise d'essai du corps à doser, exactement pesée est introduite dans une fiole jaugée en s'aidant au besoin d'un petit entonnoir, qui sera ensuite rincé à l'eau distillée. Pour certains corps moins solubles on a intérêt à les pulvériser avant la pesée.

Nous indiquerons pour chaque corps, comment la mise en solution a été réalisée.

RÉACTIFS

Pour chaque métal nous indiquerons les réactifs utilisés, leurs formules et si besoin le mode de préparation.

Cependant, il nous faut parler de la solution titrante, qui sera employée pour toutes nos déterminations : la solution d'EDTA 0,01 M.

Solution d'EDTA 0,01 M

Nous avons vu que, le sel disodique de l'acide éthylènediamine-tétracétique, de poids moléculaire 372,15 est facilement soluble dans l'eau distillée.

La solution d'EDTA centimoléculaire que nous utilisons, se prépare par simple dilution au dixième d'une solution d'EDTA décimoléculaire, cette solution mère étant ajustée à l'aide d'une solution étalon de zinc 0,1 M.

Solution étalon de zinc 0,1 M

Cette solution est obtenue en dissolvant dans environ 10 ml d'acide sulfurique officinal additionnés de 30 ml d'eau distillée 3,269 g exactement pesés de zinc pour analyse (PM du zinc = 65,38) introduits dans une fiole jaugée de 500 ml. Après dissolution, on complète avec de l'eau distillée jusqu'à 500 ml.

Solution d'EDTA 0,1 M

38 g d'EDTA en poudre sont pesés et introduits à l'aide d'un entonnoir, dans une fiole jaugée de 1 000 ml, on dissout et complète avec de l'eau distillée jusqu'au volume final de 1 000 ml. On ajuste cette solution après titrage avec la solution étalon de zinc (voir la technique du dosage du zinc).

Ces solutions se conservent plusieurs mois.

Il faut noter que l'eau distillée utilisée en complexométrie, doit être exempte de cuivre, qui donne un complexe rose assez stable avec le noir ériochrome T.

Nous allons maintenant exposer les techniques particulières utilisées et les résultats obtenus dans le dosage d'un certain nombre de cations à partir des dérivés minéraux inscrits au Codex.

MAGNÉSIUM

Mg = 24,32

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,2432 mg de magnésium

Réactifs

1. — *Noir Eriochrome T*

On utilise une trituration à 1 pour cent de noir ériochrome T dans du chlorure de sodium.

Cette poudre, en flacon bien bouché, se conserve indéfiniment.

2. — Solution-tampon à pH 10 pour calcium et magnésium.

Chlorure d'ammonium	34 g
Ammoniaque officinale	285 ml
Sel de seignette	200 g
Chromate neutre de potassium	0,50 g
Eau distillée q. s. p	1 litre

Le sel de seignette stabilise les oxydes de magnésium et de calcium.

Le chromate de potassium en modifiant les teintes rend le virage plus net.

Principe

Nous utilisons une méthode de dosage direct. On opère en tampon ammoniacal de pH 10, car pour des valeurs plus élevées, l'hydroxyde de magnésium pourrait précipiter. Pour un pH plus faible, le métal serait lié moins intensément à l'indicateur.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit une prise d'essai de 10 ml exactement mesurés de la solution du sel de magnésium à doser, ces 10 ml contenant environ 2,4 mg de magnésium..

On rince les bords du vase conique avec quelques ml d'eau distillée, à l'aide d'une pissette.

On ajoute avec une pipette, 2 ml de solution-tampon à pH 10, on agite,

on ajoute environ quatre décigrammes de trituration de noir ériochrome T, ce qui donne après agitation, une teinte rouge bordeaux, et

on titre, en ajoutant lentement à la burette et en agitant, la solution d'EDTA 0,01 M.

Le dosage est terminé quand la teinte rouge bordeaux vire au bleu franc, après passage au mauve.

Le virage est net.

Magnésium (chlorure de) cristallisé



Composition centésimale (codex)

magnésium.. 11,96

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,033 mg de chlorure de magnésium cristallisé.

Une prise d'essai de 2,1557 g est solubilisée dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1 000 ml.

avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

10,45 — 10,45 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

$$\frac{0,0002432 \times 10,45 \times 100 \times 100}{2,1557} = 11,78 \text{ pour cent de magnésium,}$$

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 1,50 pour cent

Magnésium (citrate de) desséché



Composition centésimale calculée en Mg O (PM = 40,32)

pour le citrate desséché 26,55

pour le citrate à 13 H₂O 16,18

Pour contrôler notre dosage par l'EDTA, nous avons calciné au rouge une prise d'essai exactement pesée et pesé le résidu d'oxyde de magnésium.

1. — Dosage par calcination

Une prise d'essai de 2,8729 g nous laisse un résidu de 0,4555 g de Mg O, notre échantillon contient donc :

15,84 pour cent de Mg O

2. — Dosage par l'EDTA

Une prise d'essai de 0,3113 g du même échantillon est solubilisée avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 100 ml.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

11,75 — 11,80 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

15,28 pour cent de Mg O

soit une différence relative par rapport au dosage par calcination de :

— 3,53 pour cent

Magnésium (hydrocarbonate de)

Magnésie carbonatée



Composition centésimale (codex)

magnésium 26,63

Oxyde de magnésium 44,14

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,9135 de magnésie carbonatée.

Une prise d'essai de 0,107 g est introduite dans une fiole jaugée de 100 ml. Pour dissoudre on ajoute dix gouttes d'acide chlorhydrique officinal. Après agitation et dissolution, on complète à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises successives de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

11,25 — 11,20 — 11,30 — 11,25 ml de solution d'EDTA 0,01 M, ce qui donne :

$$\frac{0,0009135 \times 11,25 \times 10 \times 100}{0,107} = 96,04 \text{ pour cent d'hydrocarbonate de magnésium.}$$

Le codex ne dose pas le magnésium, mais l'oxyde de magnésium, par pesée, après calcination de la magnésie carbonatée.

Comme 1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à 0,4032 mg d'oxyde de magnésium, notre produit contient donc 42,39 pour cent d'oxyde de magnésium soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 3,96 pour cent

Le produit officinal doit contenir au minimum 43 pour cent d'oxyde de magnésium.

Magnésium (hydroxyde de)

Hydrate de magnésie — Magnésie hydratée



Composition centésimale

magnésium (calculée) 41,68

oxyde de magnésium (codex) 69,12

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,5834 d'hydroxyde de magnésium
0,4032 d'oxyde de magnésium.

Une prise d'essai de 0,5978 g de magnésie hydratée, introduite dans

une fiole jaugée de 1 litre, est dissoute à l'aide de quelques gouttes d'acide chlorhydrique officinal, dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1 litre.

Avec des prises successives de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

9,90 — 9,90 — 9,90 — 9,90 ml de solution d'EDTA,
ce qui donne :

66,77 pour cent d'oxyde de magnésium
soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 3,39 pour cent

Le codex précise que le produit officinal doit contenir au minimum 67,50 pour cent d'oxyde de magnésium.

Magnésium (oxyde de)

Magnésie calcinée — magnésie

Mg O = 40,32

Composition centésimale (codex)

magnésium 60,32

1 ml de solution d'EDTA correspond à

0,4032 mg d'oxyde de magnésium.

Pour contrôler notre dosage par l'EDTA, nous avons calciné au rouge une prise d'essai exactement pesée et pesé le résidu d'oxyde de magnésium.

1. — Dosage par calcination

Une prise d'essai de 1,7693 g de notre échantillon nous laisse après calcination au rouge un résidu de :

1,5736 g d'oxyde de magnésium

Notre échantillon contient donc :

88,93 pour cent d'oxyde de magnésium

2. — Dosage par l'EDTA.

Une prise d'essai de 0,2033 g est introduite dans une fiole jaugée de 500 ml et délayée avec environ 10 ml d'eau distillée. On ajoute environ 2 ml d'acide chlorhydrique officinal pour dissoudre. On dilue jusqu'à 500 ml avec l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

8,80 — 8,90 ml de solution d'EDTA

ce qui donne:

88,25 pour cent d'oxyde de magnésium
soit une différence relative par rapport au dosage par calcination de :
— 0,76 pour cent

Magnésium (sulfate de)

(Sulfate de Magnésie — sel dit "de Sedlitz")



Composition centésimale (codex)

magnésium... 9,87

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,465 mg de sulfate de magnésium officinal.

Une prise d'essai de 2,4528 g est dissoute dans la quantité suffisante d'eau distillée pour un litre.

Avec des prises successives de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

10,15 — 10,15 — 10,15 — 10,15 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

102,00 pour cent de sulfate de magnésium officinal

Ou encore :

10,06 pour cent de magnésium

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

+ 1,92 pour cent

Nous avons également appliqué la technique mise au point, à la détermination du magnésium dans des solutions complexes correspondant à des associations thérapeutiques.

PREMIÈRE FORMULE

avec	Levure type saccharomyces cultivant à 37° 290 millions environ.
	Magnésium (sulfate) : 1,20 g.
	« Milieu nutritif isotonique » q.s.p. : 10 ml pour une ampoule.

Mode opératoire :

10 ml exactement mesurés (le contenu de cinq ampoules a été agité dans un vase conique de 250 ml) sont introduits dans une fiole jaugée de 500 ml. On ajoute environ 50 ml d'eau distillée et dix gouttes d'acide chlorhydrique officinal.

On agite, puis complète avec de l'eau distillée jusqu'à 500 ml.

En employant un volume de 10 ml de cette dilution, le virage a été obtenu avec :

8,80 — 8,80 — 8,85 — 8,80 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

1,09 g de sulfate de magnésium pour une ampoule

Conclusion

La différence relative entre le pourcentage obtenu et le pourcentage théorique est assez importante (+ 9,40 pour cent), ce qui est sans doute du à la complexité du mélange analysé.

DEUXIÈME FORMULE

avec	Nicotinate d'inositol	0,05 g
	Iodure de magnésium	0,05 g
	Vit B	0,05 g

pour un comprimé dragéifié.

$$\text{Mg I}_2 = 278,16$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,7816 mg d'iodure de magnésium.

Mode opératoire :

Après pulvérisation de plusieurs dragées, une prise d'essai correspondant à l'une d'entre elles est additionnée d'environ 50 ml d'eau distillée et on mélange énergiquement. On obtient une suspension laiteuse. On filtre sur filtre mouillé dans une fiole jaugée de 100 ml. On rince plusieurs fois à l'eau distillée le mortier et le filtre. On complète à 100 ml avec de l'eau distillée.

Sans filtration le virage est difficile à saisir.

Sur une partie aliquote de ce filtrat, on opère comme avec les autres sels de magnésium déjà étudiés.

Résultats

1. — Avec une prise d'essai de 10 ml du filtrat, le virage a été obtenu en employant 1,85 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

$$2,7816 \times 1,85 \times 10 = 51,45 \text{ mg d'iodure de magnésium}$$

pour une dragée.

2. — Le volume de la solution titrante nous paraissant un peu faible, nous avons réalisé un deuxième dosage sur une prise d'essai plus importante.

Avec une prise d'essai de 80 ml, le virage s'est produit en employant 14,15 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

$$\frac{2,7816 \times 14,15 \times 100}{80} = 49,19 \text{ mg d'iodure de magnésium pour une}$$

dragée,

soit une moyenne de :

$$\frac{51,45 + 49,19}{2} = 50,32 \text{ mg, au lieu de 50 mg,}$$

ce qui correspond à une erreur relative de :

$$+ 0,64 \text{ pour cent.}$$

*
* *

La méthode complexométrique nous a permis, de doser très facilement le magnésium dans tous ses sels inscrits au codex.

C'est un dosage spécifique, alors que la Pharmacopée française pour certains sels seulement, se borne à doser le magnésium à l'état d'oxyde de magnésium par calcination et deux pesées, méthode longue et délicate.

De plus la détermination peut s'appliquer également au cas de mélanges plus ou moins complexes, sur de petites prises d'essai.

CALCIUM

$$\text{Ca} = 40,08$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,4008 mg de calcium.

Mode opératoire

On emploie la même méthode de dosage que pour le magnésium.

On préfère le Noir Eriochrome T à la murexide, car le virage est plus net.

Cependant, le virage du Noir Eriochrome T avec l'ion calcium, est lent, aussi pour avoir un virage plus franc, on utilise une solution d'EDTA 0,01 M dans laquelle on a ajouté 100 mg de chlorure de magnésium officinal et la quantité correspondante d'EDTA pour le complexer exactement.

En effet la constante de formation de la combinaison du calcium avec le noir ériochrome T est de l'ordre de 10^{-5} , donc trop faible pour déterminer un changement de coloration facilement appréciable. Si à la solution de calcium à doser, on ajoute un peu de magnésium, au cours du dosage, l'EDTA ayant une affinité plus grande pour le calcium (constante = 10^{-10}) que pour le magnésium (10^{-8}), se combinera d'abord au calcium puis au magnésium libre, puis au magnésium lié au noir ériochrome T. Le noir ériochrome T libéré provoquera le virage du rouge bordeaux au bleu franc, le virage sera net.

Calcium (carbonate de)

$$\text{CO}_3 \text{ Ca} = 100,1$$

Composition centésimale

Calcium (calculée) 40,06

Oxyde de calcium (codex) 56,03

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,001 mg de carbonate de calcium.

Une prise d'essai de 1,0021 g introduite dans une fiole jaugée de 1 litre, est délayée avec environ 40 ml d'eau distillée. On ajoute environ 3 ml d'acide chlorhydrique officinal pour dissoudre, et complète à 1 litre avec de l'eau distillée.

Avec des prises successives de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

9,95 — 9,90 — 9,90 — 9,95 — 9,90 — 9,90 ml de solution d'EDTA
ce qui donne :

98,99 pour cent de carbonate de calcium,
soit une différence relative par rapport à la théorie de :
— 1 pour cent

Le produit officinal doit contenir au minimum 98 pour cent de carbonate de calcium.

Calcium (chlorure de) cristallisé



Composition centésimale (codex)

Chlorure de calcium anhydre 50,66

Calcium..... 18,29

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,191 mg de chlorure de calcium cristallisé.

1,111 mg de chlorure de calcium anhydre.

Pour vérifier notre méthode nous avons effectué un dosage par sulfocyno-argentimétrie.
un dosage par l'EDTA.

Les échantillons de sel officinal dont nous disposions étant tous très déliquescents, nous avons estimé préférable d'opérer sur du Chlorure de calcium anhydre pour analyses contenant 98 pour cent de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$.

Une prise de 5,1878g de ce chlorure de calcium est solubilisée dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 1 litre.

1. — *Le dosage par sulfocyno-argentimétrie* nous donne :

98,42 pour cent de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$

2. — *Le dosage par l'EDTA* :

Avec des prises de 2 ml de solution de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$, le virage a été obtenu en employant :

9,25 — 9,30 ml de solution d'EDTA

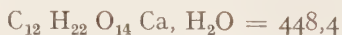
ce qui donne :

98,95 pour cent de $\text{Cl}_2 \text{ Ca}$

soit une différence relative par rapport au dosage par sulfocyno-argentimétrie de :

+ 0,53 pour cent

Calcium (gluconate de)



Composition centésimale (codex)

calcium 8,94

1 ml de solution d'EDTA 0,01M correspond à

4,484 mg de gluconate de calcium.

1. — Une prise d'essai de 4,4664 g est mise en solution à l'aide de quelques gouttes d'acide chlorhydrique officinal dans la quantité d'eau distillée suffisante pour 1 litre.

Avec des prises successives de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

10,05 — 10 — 10 — 10 — 10 — 10 ml de solution d'EDTA

2. — Une prise d'essai de 0,5355 g traitée de la même façon dans une fiole jaugée de 100 ml est diluée jusqu'au volume final de 100 ml.

Avec des prises successives de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

12 — 11,90 — 11,95 — 11,95 — 12 — 11,90 ml de solution d'EDTA
ce qui donne :

Dans le 1^{er} cas : 8,98 pour cent de calcium, soit une erreur relative de + 0,44 pour cent.

Dans le 2^e cas : 8,94 pour cent de calcium (chiffre théorique).

Le produit officinal doit contenir au minimum 8,80 et au maximum 9,30 pour cent de calcium.

On peut insister sur la simplicité de ce dosage en comparaison avec celui indiqué par le codex.

Calcium (glycérophosphate de)



Composition centésimale calculée

calcium 19,07

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,101 mg de glycérophosphate de calcium anhydre.

Le sel officinal peut contenir jusqu'à 15 pour cent d'eau, il ne devient anhydre que par dessiccation vers 150°.

Nous avons fait deux dosages comparatifs :

1. — *Dosage de l'eau* par dessiccation à 150°.

Une prise d'essai de 2,913 g accuse une perte de poids de 0,43 g, notre échantillon contient donc :

85,25 pour cent de glycérophosphate de calcium anhydre.

2. — *Dosage par l'EDTA.*

Une prise d'essai de 0,20 g est solubilisée en s'aidant de quelques gouttes d'acide chlorhydrique officinal, dans la quantité suffisante d'eau distillée, pour obtenir un volume final de 100 ml.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

8,20 — 8,20 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

86,14 pour cent de glycérophosphate de calcium anhydre
soit une différence relative par rapport au dosage par dessiccation de :

+ 1,04 pour cent.

Calcium (hypophosphite de)



Composition centésimale (codex)

calcium . . . 23,56

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,701 mg d'hypophosphite de calcium.

Une prise d'essai de 1,7782 g est solubilisée dans la quantité d'eau distillée suffisante pour 1 litre.

Avec des prises successives de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

10,40 — 10,40 — 10,50 — 10,35 — 10,45 — 10,40 ml de solution
d'EDTA

ce qui donne :

99,58 pour cent d'hypophosphite de calcium,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 0,42 pour cent.

Calcium (lactate de)



Composition centésimale (codex)

lactate de calcium anhydre (PM = 218,22) : 70,78

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
3,083 mg de lactate de calcium codex
2,1822 de lactate de calcium anhydre.

Une prise d'essai de 0,2968 g est solubilisée simplement dans la quantité suffisante d'eau distillée pour 100 ml.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

9,75 — 9,75 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

71,68 pour cent de lactate de calcium anhydre

soit une différence relative de :

+ 1,27 pour cent

par rapport à la théorie.

Le produit officinal doit contenir au minimum 70 pour cent de sel anhydre.

Calcium (phosphate diacide de)

phosphate monocalcique



Composition centésimale (codex)

calcium 15,90

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,521 mg de phosphate monocalcique.

Une prise d'essai de 2,5299 g est solubilisée à l'aide de quelques gouttes d'acide chlorhydrique officinal, dans la quantité suffisante d'eau distillée, pour 1 litre.

Avec des prises successives de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

9,75 — 9,75 — 9,75 — 9,75 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

15,50 pour cent de calcium

soit une différence relative de :

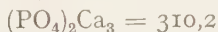
— 2,51 pour cent

par rapport à la théorie.

Le produit officinal doit contenir au minimum 14,60 pour cent de calcium.

Calcium (phosphate neutre de)

phosphate tricalcique



Composition centésimale calculée

calcium 38,76

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

3,102 mg de phosphate tricalcique.

Une prise d'essai de 1,0287 g introduite dans une fiole jaugée de 1 litre, est délayée avec 20 ml d'eau distillée, on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique officinal, on agite pour dissoudre et dilue à 1 litre avec de l'eau distillée.

Avec des prises successives de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

9,35 — 9,30 — 9,35 — 9,30 — 9,30 — 9,30 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

36,27 pour cent de calcium,

soit une différence relative, avec le chiffre calculé, de :

— 6,42 pour cent.

Le produit officinal doit contenir au minimum 35,60 pour cent de calcium.

DOSAGE DU CALCIUM DANS QUELQUES MÉDICAMENTS

Soluté d'hydroxyde de calcium officinal

Eau de chaux

Elle renferme par litre environ 1,69 g d'hydroxyde de calcium en dissolution.

Le produit officinal doit contenir au minimum 1,45 g d'hydroxyde de calcium $(\text{OH})_2\text{Ca} = 74,1$ pour 1 litre.

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,741 mg d'hydroxyde de calcium.

Dans un vase conique de 200 ml on introduit directement 5 ou 10 ml d'eau de chaux exactement mesurés. On rince les parois du vase à l'eau distillée et on opère comme pour les autres sels de calcium.

Surpris par les résultats obtenus avec une eau de chaux commerciale, nous avons effectué des dosages sur des échantillons provenant de cinq origines différentes.

1^{er} échantillon.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :
4,50 — 4,50 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

$0,000741 \times 4,5 \times 100 = 0,333$ g d'hydroxyde de calcium par litre.

2^e échantillon.

Avec une prise d'essai de 5 ml le virage a été obtenu en employant 13,55 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

2,008 g d'hydroxyde de calcium par litre

3^e échantillon.

Avec des prises d'essai de 10 ml, le virage a été obtenu en employant : 3,15 — 3,15 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

0,2334 g d'hydroxyde de calcium par litre.

4^e échantillon.

Avec des prises de 5 ml le virage a été obtenu en employant : 5,60 — 5,65 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

0,830 g d'hydroxyde de calcium par litre.

5^e échantillon.

Avec des prises de 5 ml d'eau de chaux préparée extemporanément par nous-mêmes, le virage a été obtenu en employant 11,45—11,40 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

1,699 g d'hydroxyde de calcium par litre.

Conclusion.

Seule l'eau de chaux fraîche, préparée avec de la chaux éteinte récente, est conforme aux exigences du codex. La plupart des produits « commerciaux » essayés ont une teneur insuffisante en hydroxyde de calcium, ce qui peut s'expliquer peut-être, par la précipitation d'une partie du calcium sous forme de carbonate. Quant à l'échantillon n° 2, dont le titre est voisin de 2 g pour mille, il doit normalement renfermer du calcium sous une forme soluble autre que l'hydroxyde dont la solubilité maximum est de 1,85 g.

Ces essais montrent l'intérêt pour le pharmacien de vérifier rapidement et facilement le titre d'une eau de chaux et devraient l'inciter à préparer lui-même son soluté d'hydroxyde de calcium, en petites quantités, de façon à toujours disposer d'une préparation récente.

Saccharure granulé de glycérophosphate de calcium à 10 pour cent

Une prise d'essai de 2,195 g est solubilisée, à l'aide de 1 ml d'acide chlorhydrique officinal, dans la quantité suffisante d'eau distillée pour 100 ml.

On obtient une solution louche, que nous avons utilisée telle quelle pour en doser le calcium.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

9,40 — 9,30 — 9,30 — 9,30 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

8,90 pour cent de glycérophosphate de calcium anhydre.

Le sel officinal pouvant contenir 15 pour cent d'eau, 10 g de glycérophosphate de calcium officinal doivent donc contenir au minimum 8,50 g de glycérophosphate de calcium anhydre.

Le saccharure examiné est donc conforme aux exigences du Codex.

DOSAGE DU CALCIUM DANS LES SUPPOSITOIRES

Gluconate de calcium	1 g
Vitamine D ₂	40.000 UI
Excipient q.s.p.	un suppositoire de 3 g

0,2036 g de suppositoire exactement pesés, sont introduits dans un vase conique de 200 ml. On ajoute 10 ml d'éther, on agite, l'excipient passe en solution dans l'éther, le gluconate de calcium se dépose. L'éther ne gênant pas le dosage, il est inutile de l'éliminer.

On ajoute 2 ml d'eau distillée plus 2 gouttes d'acide chlorhydrique officinal, on agite pour dissoudre.

On ajoute 2 ml de solution tampon à pH = 10, le noir ériochrome T.

On titre en agitant, avec la solution d'EDTA 0,01 M.

Le virage a été obtenu en employant :

14,40 ml de solution d'EDTA 0,01 M

ce qui donne pour un suppositoire pesant exactement :

2,964 g, donc contenant 988 mg de gluconate de calcium,

939 mg de gluconate de calcium,

soit une différence relative de :

— 4,95 pour cent.

On peut noter que le gluconate de calcium officinal devant contenir au minimum 8,80 pour cent de calcium, le gluconate contenu dans notre suppositoire doit contenir au minimum :

$988 \times 0,088 = 86,94$ mg de calcium,

alors que nous trouvons :

84,02 mg de calcium

soit une différence relative de :

— 3,35 pour cent.

* * *

La méthode complexométrique nous a permis de contrôler presque tous les dérivés calciques inscrits à la Pharmacopée. Cette technique nous semble apporter une simplification notable aux méthodes de dosage préconisées par le Codex. Elle nous a permis de déceler un certain nombre d'échantillons non conformes aux normes officielles. Dans chaque cas, nous nous sommes efforcés de rechercher la cause de l'altération des produits soumis à l'analyse.

De plus, nous avons pu, sans modification profonde de la technique de dosage, vérifier la composition de préparations galéniques complexes à base de sels de calcium.

MANGANÈSE

Mn = 54,93

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,5493 mg de manganèse.

Réactifs

1. — *Tampon ammoniacal pour pH 8-11.*

Ammoniaque officinale	350 ml
Chlorure d'ammonium	54 g
Eau distillée q.s.p.	1 l

2. — *Noir Eriochrome T.*

3. — *Acide ascorbique en poudre.*

Principe

A la solution faiblement acide, on ajoute quelques décigrammes d'acide ascorbique pour amener le manganèse à l'état de sel manganueux. On ajoute le tampon ammoniacal et on titre directement en présence de noir ériochrome T, par la solution d'EDTA jusqu'à virage du rouge vineux au bleu.

On peut aussi ajouter un excès d'EDTA et en titrer l'excès par la solution de sulfate de zinc 0,01 M.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit successivement :
10 ml de la solution à doser, ces 10 ml renfermant environ 5,5 mg de manganèse,
quelques décigrammes d'acide ascorbique,
20 ml de tampon ammoniacal,
3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T et,
on titre jusqu'à virage du rouge vineux au bleu.

Manganèse (carbonate de)

$\text{CO}_3 \text{ Mn}, \text{H}_2\text{O} = 133$

Composition centésimale (Codex) :

manganèse.....	41,30
oxyde salin de manganèse Mn_3O_4	57,34

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à :

1,33 mg de carbonate de manganèse,
0,7626 mg de Mn_3O_4 (PM = 228,79)

Le Codex indique comme procédé de dosage, l'incinération d'une

prise d'essai exactement pesée et de peser le résidu d'oxyde salin de manganèse Mn_3O_4 .

Nous avons effectué un dosage par l'EDTA et un dosage gravimétrique prescrit par le Codex.

1. — *Dosage par l'EDTA.*

Une prise d'essai de 0,1189 g est solubilisée à l'aide de la quantité nécessaire et suffisante d'acide chlorhydrique officinal, dans une fiole jaugée de 100 ml. On complète avec de l'eau distillée à 100 ml, après addition d'acide ascorbique. Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

10 — 10 — 10 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$\frac{0,0007626 \times 10 \times 10 \times 100}{0,1189} = 64,13 \text{ pour cent de } \text{Mn}_3\text{O}_4$$

2. — *Dosage gravimétrique.*

Une prise d'essai de 2,2331 g exactement pesée a été incinérée. Le résidu d'oxyde salin de manganèse pèse exactement 1,4742 g, ce qui donne :

$$\frac{1,4742 \times 100}{2,2331} = 66,01 \text{ pour cent de } \text{Mn}_3\text{O}_4$$

soit une différence relative de :

— 2,84 pour cent

pour le dosage par l'EDTA par rapport au dosage par incinération.

Le produit dont nous avons réalisé le dosage contient donc un excès de manganèse par rapport à la théorie. Il est possible qu'il ait perdu une partie de son eau de cristallisation. Toutefois il nous a été impossible de vérifier cette hypothèse, par suite des difficultés d'obtenir un dosage exact de l'eau, par chauffage du produit, qui s'altère en partie dès 100°.

Manganèse (sulfate de)



Composition centésimale (Codex) :

manganèse 24,63 pour cent.

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,231 mg de sulfate de manganèse officinal.

Le sulfate de manganèse se dissout facilement dans l'eau distillée.

Devant les résultats obtenus, nous avons effectué plusieurs dosages sur un échantillon de sulfate de manganèse vendu comme « officinal ».

1. — Nous avons opéré selon la méthode de dosage direct.

Une prise d'essai de 0,2377 g est mise en solution dans 100 ml d'eau distillée, après addition d'acide ascorbique.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

13,65 — 13,65 — 13,70 — 13,70 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

31,58 pour cent de manganèse.

2. — Nous avons employé une méthode de dosage en retour.

Une prise d'essai de 0,1725 g est mise en solution dans la quantité suffisante pour 100 ml d'eau distillée.

Dans un vase conique de 250 ml, on met :

10 ml de la solution de sulfate de manganèse à doser,

quelques décigrammes d'acide ascorbique, on agite,

15 ml de solution d'EDTA 0,01 M, on agite,

20 ml de tampon ammoniacal,

le noir ériochrome T, et,

on titre par la solution de sulfate de zinc 0,01 M l'excès d'EDTA, jusqu'à virage du bleu franc au mauve violet.

Le virage a été obtenu en employant pour deux dosages : 4,90- 5 ml, soit une moyenne de 4,95 ml de solution 0,01 M de sulfate de zinc, ce qui donne :

$$\frac{0,0005493 \times (15 - 4,95) \times 10 \times 100}{0,1725} = 32,00 \text{ pour cent de manganèse.}$$

3. — Nous avons opéré selon la méthode de dosage direct, en ajoutant un grand excès d'acide ascorbique.

Une prise d'essai de 0,2708 g a été mise en solution dans la quantité suffisante pour 100 ml d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

15,75 — 15,75 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

31,94 pour cent de manganèse,

soit pour ces trois résultats, une moyenne de :

31,84 pour cent de manganèse,

ce qui donne :

— une différence de + 29,27 pour cent par rapport au sulfate de manganèse officinal (SO_4Mn , $4\text{H}_2\text{O}$),

— une différence de — 2,03 pour cent par rapport au sulfate de manganèse à $1\text{H}_2\text{O}$.

Quelle que soit la technique utilisée, les résultats sont constants. Le pourcentage de manganèse correspond non au sel officinal, mais au sulfate de manganèse cristallisé avec une seule molécule d'eau. Pour vérifier ce fait, nous avons procédé à la détermination du manganèse dans un échantillon authentique de sulfate de manganèse monohydraté



Composition centésimale calculée

manganèse 32,50

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,6901 mg de $\text{SO}_4\text{Mn}, \text{H}_2\text{O}$.

Une prise d'essai de 2,0307 g est mise en solution dans la quantité suffisante pour 1.000 ml d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

11,85 — 11,80 — 11,85 — 11,70 ml de solution d'EDTA

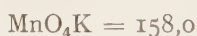
ce qui donne :

31,91 pour cent de manganèse,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 1,81 pour cent.

Permanganate de potassium



Composition centésimale calculée

manganèse 34,77.

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,58 mg de permanganate de potassium.

Mode opératoire

On dissout le permanganate de potassium dans l'eau, on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique officinal et on décolore par l'acide ascorbique, qui transforme le permanganate de potassium en sulfate de manganèse.

Le noir ériochrome T ne doit être ajouté qu'après addition d'acide ascorbique en quantité suffisante.

On utilise la méthode de dosage direct.

Nous avons fait des dosages sur deux solutions différentes.

1. — Une prise d'essai de 0,1526 g est mise en solution dans la quantité suffisante d'eau distillée pour 100 ml.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

9,80 — 9,85 — 9,75 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

35,27 pour cent de manganèse,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

+ 1,43 pour cent.

2. — Nous avons dosé le manganèse dans une solution décimale de permanganate de potassium (solution contenant 3,16 g de MnO_4K par litre).

Avec des prises d'essai de 5 ml, contenant :

15,8 mg de permanganate de potassium.

le virage a été obtenu en employant :

10,05 — 10,05 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

15,879 mg de permanganate de potassium

soit une différence relative de :

+ 0,50 pour cent par rapport à la théorie,

ce qui est compatible avec une erreur expérimentale.

* * *

Il nous a été possible de contrôler de façon simple et rapide, la composition centésimale des dérivés officinaux du manganèse, par détermination du cation.

Nous devons insister sur le fait que pour certains composés, sauf pour le permanganate de potassium, le dosage du manganèse est simplifié par rapport aux techniques recommandées par le Codex.

Même pour ce dernier cas, la complexométrie peut garder sa valeur, puisqu'elle permet une vérification supplémentaire des solutions titrées utilisées en manganimétrie.

Les faibles différences constatées entre les deux méthodes ne paraissent pas liées à une erreur systématique.

FER

$$\text{Fe} = 55,85$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,5585 mg de fer.

Réactifs

1. Solution de persulfate de potassium à 5 pour cent dans l'eau distillée ;
2. Solution aqueuse d'acétate de soude à 5 pour cent ;
3. Acide acétique pour analyse ;
4. Solution aqueuse de Tiron à 5 pour cent.

Principe

Il faut doser le fer à l'état ferrique, pour cela à la solution acide de sel à doser, on ajoute du persulfate de potassium.

De plus il faut opérer à un pH voisin de 2. Si la solution est trop acide, on rajoute de l'acétate de soude.

On se met en tampon acéto-acétique, en ajoutant 15 ml de tampon préparé extemporanément en mélangeant dans une éprouvette, 10 ml de solution d'acétate de soude et 5 ml d'acide acétique.

Quand on verse le tampon, il se produit une faible teinte rouille due à l'acétate ferrique.

On ajoute alors 20 gouttes de solution de Tiron, ce qui donne une teinte bleu-vert foncé, et on titre par l'EDTA, jusqu'à passage au jaune champagne.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit :

10 ml de la solution à doser, ces 10 ml contenant environ 5,5 mg de fer,

2 ml de la solution de persulfate de potassium, on agite,

15 ml de tampon acéto-acétique, on agite et on vérifie le pH,

20 gouttes de solution de Tiron et,

on titre avec la solution d'EDTA 0,01 M.

A chaque addition d'EDTA, il se produit une brusque décoloration, il faut agiter et attendre un peu pour voir réapparaître la teinte bleu-vert. Vers la fin du dosage, on ajoute quelques gouttes de solution de Tiron et on verse goutte à goutte et lentement la solution d'EDTA.

En effet, si l'on opère sans précaution, on risque de commettre une erreur par défaut : au voisinage du point d'équivalence, l'indicateur met quelque temps à prendre une teinte définitive.

Sesquioxyde de fer



Composition centésimale calculée

fer 69,94

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,7985 mg de Fe_2O_3 .

Nous avons dosé le fer contenu dans une solution étalon contenant 1 g pour mille de fer. Cette solution s'obtient en faisant dissoudre 1,43 g de Fe_2O_3 pur exactement pesé dans 20 ml d'acide chlorhydrique officinal et en diluant avec l'eau distillée en quantité suffisante pour 1.000 ml.

Avec 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

17,85 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

69,71 pour cent de fer,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 0,32 pour cent.

Fer (sulfate de protoxyde de) officinal

Sulfate ferreux officinal



Composition centésimale (Codex)

fer 20,09

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,78 mg de sulfate ferreux officinal.

Une prise d'essai de 0,30 g est solubilisée avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique officinal dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 100 ml.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

10,60 — 10,60 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

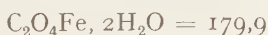
19,73 pour cent de fer,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 1,79 pour cent.

Fer (oxalate de)

Oxalate ferreux



Composition centésimale (Codex)

fer 31,05

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,799 mg d'oxalate de fer.

Principe

On ne peut doser directement le fer dans la plupart des sels organiques. Il faut détruire sa combinaison avec l'acide oxalique et l'isoler en le précipitant à chaud, à l'état de carbonate de fer insoluble, à l'aide de carbonate de sodium.

Nous utilisons la technique de A. CŒUR et N. BAUDUIN (1).

Mode opératoire

Une prise d'essai de 0,2385 g introduite dans une fiole jaugée de 100 ml est solubilisée à l'aide de quelques ml d'acide chlorhydrique officinal. On complète à 100 ml avec de l'eau distillée.

Dans chacun des 2 tubes à centrifuger, on met :

10 ml de cette solution,

2 ml de solution de persulfate de potassium,

10 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 pour cent.

On porte au bain-marie bouillant pendant une demi-heure.

On centrifuge pendant 5 minutes.

On jette le liquide surnageant et on lave le précipité avec 10 ml de solution de carbonate de sodium.

On centrifuge de nouveau pendant 5 minutes.

On jette le liquide surnageant et on dissout le précipité dans 1 ml d'acide chlorhydrique dilué et la quantité d'eau distillée nécessaire pour transvaser dans un vase conique de 250 ml. On rince le tube à l'eau distillée, le liquide de lavage est versé dans le vase conique.

On titre avec la solution d'EDTA 0,01 M.

Le virage a été obtenu en employant :

12,70 — 12,80 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

29,85 pour cent de fer

soit une différence relative de :

— 3,86 pour cent par rapport à la théorie.

Le produit officinal doit contenir au minimum 30,75 pour cent de fer, la différence relative est alors de :

— 2,92 pour cent sur la teneur minimum.

Nous pouvons donc considérer notre sel comme officinal.

(1) A. CŒUR, N. BAUDUIN. — *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon* (1959), 3, 53-58.

Fer (citrate de) ammoniacal

Composition centésimale calculée

fer varie entre 16,77 et 18,17.

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

3,10 mg de citrate de fer ammoniacal à 18 pour cent de fer.

1. On emploie la même technique que pour l'oxalate. Une prise d'essai de 1,2477 g est solubilisée dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 250 ml.

Le dosage par l'EDTA nous donne :

17,15 pour cent de fer.

2. Par calcination, une prise d'essai de :

1,021 g nous donne un résidu de :

0,2651 g de Fe_2O_3 ce qui correspond à :

18,16 pour cent de fer,

soit une différence relative de — 5,56 pour cent entre le dosage par l'EDTA et le dosage gravimétrique.

Soluté officinal de chlorure ferrique

Perchlorure de fer dissous

La solution officinale contient environ 26 pour cent de chlorure ferrique supposé anhydre, soit 9 pour cent de fer.

$\text{Cl}_3\text{Fe} = 162,22$.

Composition centésimale calculée

fer 34,42

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

1,622 mg de chlorure ferrique anhydre.

Pour vérifier la méthode complexométrique il a été effectué un dosage iodométrique.

1. — *Dosage iodométrique.*

10 ml de soluté officinal de chlorure ferrique (vérifié exempt de chlore), de densité : 1,26 sont amenés à 100 ml avec l'eau distillée. Des prises de 10 ml de cette dilution, additionnées d'acide chlorhydrique et d'iodure de potassium sont mises au repos à l'obscurité pendant une heure.

On dose par la solution décimale d'hyposulfite de soude.

Pour trois dosages nous avons utilisé :

18,90 — 18,90 — 18,95 ml de solution décimale de $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$

ce qui donne :

8,40 pour cent de fer.

2. — *Dosage par l'EDTA.*

10 ml du même soluté officinal de chlorure ferrique de densité : 1,26 sont amenés à 1.000 ml avec l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

18,50 — 18,45 — 18,50 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

8,22 pour cent de fer

soit une différence de — 2,14 pour cent entre le résultat obtenu par complexométrie et celui obtenu par iodométrie.

Sirop d'iodure de fer

Sirop d'iodure ferreux

20 g de ce sirop contiennent 0,10 g d'iodure de fer.

$\text{FeI}_2 = 309,69$

10 g de sirop contenant 0,05 g d'iodure de fer soit 9 mg de fer, sont dilués avec cinq gouttes d'acide chlorhydrique officinal et de l'eau distillée en quantité suffisante pour obtenir un volume final de 100 ml.

Avec 30 ml de cette solution contenant théoriquement 2,7 mg de fer, le virage a été obtenu en employant :

4,55 ml de solution d'EDTA 0,01 M,

ce qui donne :

$0,5585 \times 4,55 = 2,54$ mg de fer au lieu de 2,7 mg,

soit une différence relative de :

— 5,92 pour cent par rapport à la théorie.

On peut signaler l'intérêt de ce dosage, qui permet d'estimer la teneur en fer et non en iodure comme le fait le codex, d'une préparation utilisée en thérapeutique pour ses propriétés martiales.

*
* * *

Le dosage des sels ferriques ou ferreux (après oxydation) officinaux est possible par complexométrie. Si certaines techniques de détermination exigent quelques manipulations supplémentaires, celles-ci restent facilement abordables et compatibles avec l'équipement de l'officine.

La méthode conserve également toute sa valeur pour le contrôle quantitatif des préparations galéniques contenant des composés ferreux.

CUIVRE

$$\text{Cu} = 63,54$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,6354 mg de cuivre.

Réactifs

1. Tampon ammoniacal.
2. Murexide (indicateur) trituration à un pour cent dans du chlorure de sodium.

Principe

On opère sur une solution neutre de sel de cuivre. On ajoute le tampon ammoniacal goutte à goutte et on met la quantité juste nécessaire pour dissoudre le précipité d'hydroxyde de cuivre qui se forme après l'addition des premières gouttes de ce tampon. On obtient une solution bleue limpide.

On ajoute quelques décigrammes de trituration de murexide, ce qui donne une teinte jaune, qui vire au violet avec l'EDTA.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit 10 ml de la solution neutre de sel de cuivre à doser, ces 10 ml contenant environ 6 mg de cuivre, et on opère comme il est indiqué ci-dessus.

Cuivre (acétate neutre de)



Composition centésimale (codex)

cuivre 31,84

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
1,996 mg d'acétate neutre de cuivre.

Une prise d'essai de 0,217 g introduite dans une fiole jaugée de 100 ml, est solubilisée dans environ 50 ml d'eau distillée. On ajoute cinq gouttes d'acide sulfurique officinal, pour éclaircir la solution et on complète à 100 ml avec l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

10,25 — 10,35 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

30,15 pour cent de cuivre,

soit une différence relative, par rapport à la théorie de :

— 5,30 pour cent.

Cuivre (oxyde de)

$$\text{OCu} = 79,5$$

Composition centésimale calculée

cuivre 78,66

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,795 mg d'oxyde de cuivre.

Une prise d'essai de 0,1539 g est solubilisée dans 4 ml d'acide chlorhydrique officinal, on dilue à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 5 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

9,95 — 9,85 — 9,80 — 9,90 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

81,33 pour cent de cuivre,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

+ 3,39 pour cent.

Cuivre (sulfate de)

$$\text{SO}_4\text{Cu}, 5 \text{ H}_2\text{O} = 249,7$$

Composition centésimale calculée

cuivre 25,44

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,497 mg de sulfate de cuivre.

Une prise d'essai de 0,228 g est solubilisée dans de l'eau distillée en quantité suffisante pour 100 ml.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

8,95 — 9 — 8,95 — 8,90 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

98,01 pour cent de sulfate de cuivre

ou :

24,94 pour cent de cuivre

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 1,96 pour cent.

Le sel officinal doit contenir au minimum 98 pour cent de sulfate de cuivre à cinq molécules d'eau.

* * *

Une fois de plus nous insistons sur la simplicité du dosage complexométrique du cuivre, qui nous semble apporter un progrès notable par rapport aux techniques officielles.

ZINC

$$\text{Zn} = 65,38$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,6538 mg de zinc.

Réactifs

1. Tampon ammoniacal.
2. Noir ériochrome T.

Principe

Ce dosage s'effectue directement, très facilement, sans précautions particulières.

Le virage du rouge bordeaux au bleu est net.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit :

10 ml de la solution du sel de zinc à doser, ces 10 ml contenant environ 6 mg de zinc,

20 à 25 ml de tampon ammoniacal,

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, ce qui donne une teinte rouge bordeaux et

on titre avec la solution d'EDTA jusqu'à virage au bleu.

Zinc (oxyde de)

$$\text{ZnO} = 81,38$$

Composition centésimale calculée

zinc 80,33

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,8138 mg d'oxyde de zinc.

Une prise d'essai de 0,8043 g introduite dans une fiole jaugée de 1 litre, est diluée avec environ 10 ml d'eau distillée. On ajoute environ 4 ml d'acide chlorhydrique officinal pour dissoudre. On dilue jusqu'à 1 litre avec la quantité suffisante d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

9,70 — 9,60 — 9,65 — 9,65 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

$$\frac{0,0008138 \times 9,65 \times 100 \times 100}{0,8043} = 97,63 \text{ pour cent d'oxyde de zinc}$$

ou :

78,44 pour cent de zinc

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 2,35 pour cent.

Zinc (phosphure de)



Composition centésimale (Codex)

zinc 76,00

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,8603 mg de phosphure de zinc.

Une prise d'essai de 0,0825 g solubilisée, sous la hotte, dans 4 ml d'acide chlorhydrique officinal, est diluée jusqu'à 100 ml avec la quantité suffisante d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

9,15 — 9,15 — 9,15 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

72,51 pour cent de zinc,

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 4,59 pour cent.

Cette différence nous semble acceptable, compte tenu de la difficulté qu'il y a à tester ce produit par la méthode décrite par le codex (mesure du volume gazeux d'hydrogène phosphoré dégagé par l'acide chlorhydrique).

Zinc (sulfate de) officinal



Composition centésimale calculée

zinc 22,73

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,876 mg de sulfate de zinc officinal.

Une prise d'essai de 2,6047 g est solubilisée dans la quantité suffisante d'eau distillée, pour obtenir un volume final de 1 litre.

Avec des prises de 10 ml., le virage a été obtenu en employant :

9,20 — 9,20 — 9,20 — 9,15 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

101,58 pour cent de sulfate de zinc officinal,

ou :

23,09 pour cent de zinc

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

+ 1,58 pour cent.

DOSAGE DU ZINC DANS QUELQUES MÉDICAMENTS

Pommade à l'oxyde de zinc

Oxyde de zinc	10 g
Vaseline	90 g

Mode opératoire

Une prise d'essai de 1 g de pommade est pesée sur un petit carré de cellophane. A l'aide d'un agitateur en verre, on introduit cette pommade dans un vase conique de 250 ml. On ajoute environ 20 ml d'éther, que l'on fait couler le long de l'agitateur pour en détacher la pommade. On agite, en tournant jusqu'à dissolution totale de la vaseline, l'oxyde de zinc se sédimente. On ajoute environ 2 ml d'eau distillée, plus 10 gouttes d'acide chlorhydrique officinal. On agite.

L'éther ne gênant pas le dosage, il est inutile de l'éliminer.

On ajoute 20 ml de tampon ammoniacal et le noir eriochrome T.

On titre, en agitant continuellement, avec une solution d'EDTA qui est ici 0,1 M.

Le virage net au bleu, est obtenu avec :

12,65 ml de solution d'EDTA 0,1 M

ce qui donne :

$8,138 \times 12,65 = 102,9$ mg d'oxyde de zinc au lieu de 100 mg
soit une différence relative de :

+ 2,90 pour cent.

Pommade à l'ichtyolammonium

Une prise d'essai de 0,10 g de la pommade à l'oxyde de zinc précédente, a été additionnée d'un peu d'ichtyolammonium de façon à vérifier si ce produit a une action perturbatrice.

En opérant comme ci-dessus, le virage a été obtenu en employant :

11,85 ml de solution d'EDTA 0,01 M,

ce qui donne, en mg :

$0,8138 \times 11,85 = 9,64$ d'oxyde de zinc, au lieu de 10 mg,
soit une erreur relative de :

— 3,60 pour cent.

L'ichtyolammonium ne paraît donc pas gêner le dosage du zinc, ce qui nous a permis d'appliquer la méthode aux préparations suivantes :

Préparation magistrale

Pommade avec	Oxyde de zinc	4 g
	Cire	10 g
	Huile d'amandes douces ...	30 g
	Ichtyol	2 g

Nous avons opéré comme pour la pommade à l'oxyde de zinc.

Avec une prise d'essai de 0,10 g, le virage a été obtenu avec :

9,75 ml de solution d'EDTA 0,01 M

ce qui donne :

$$7,93 \text{ mg d'oxyde de zinc au lieu de } \frac{4 \times 0,1}{46} = 8,69 \text{ mg}$$

soit une différence relative de :

— 8,70 pour cent.

Pommade à l'ichtyolammonium et au goudron de cade

	Ichtyolammonium	2 g
	Goudron de cade	2 g
	Oxyde de zinc	10 g
	Lanoline	20 g
	Vaseline officinale q.s.p. ...	100 g

Avec des prises d'essai de 0,10 g, le virage a été obtenu en employant

12,80 — 12,85 — 13,10 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$0,8138 \times 12,9 = 10,49 \text{ mg d'oxyde de zinc,}$$

alors que dans la prise d'essai il y en a théoriquement 10 mg, soit une différence relative de :

+ 4,90 pour cent.

Ici pour solubiliser nous avons employé 7 gouttes d'acide sulfurique officinal, qui ne dégage pas de vapeurs comme l'acide chlorhydrique.

Pâte de Lassar à l'oxyde de zinc

	Amidon	25 g
	Oxyde de zinc	25 g
	Lanoline	25 g
	Vaseline	25 g

Une très petite quantité de pâte, environ 40 mg, est pesée sur un carré de cellophane. A l'aide d'un agitateur en verre, on l'introduit

dans un vase conique de 250 ml avec 10 ml d'éther. On agite, l'excipient se dissout, l'oxyde de zinc et l'amidon se déposent. On ajoute 5 ml d'eau distillée, plus cinq gouttes d'acide chlorhydrique officinal, le liquide après forte agitation s'éclaircit, mais il reste toujours un léger louche dû à l'amidon. On ajoute 20 ml de tampon ammoniacal, puis le noir eriochrome T et on titre.

Nous avons effectué deux dosages :

1° Avec 48,2 mg de pâte contenant 12,05 mg d'oxyde de zinc, le virage a été obtenu en employant :

14,35 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$0,8138 \times 14,35 = 11,678 \text{ mg d'oxyde de zinc,}$$

soit une différence relative de :

$$- 3,08 \text{ pour cent.}$$

2° Avec 38 mg de pâte contenant 9,50 mg d'oxyde de zinc, le virage a été obtenu en employant :

11,40 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$0,8138 \times 11,4 = 9,277 \text{ mg d'oxyde de zinc,}$$

soit une différence relative de :

$$- 2,34 \text{ pour cent.}$$

Collyre

Avec	Sulfate de zinc cristallisé	0,50 g
	Tétracaïne (chlorhydrate de)	0,25 g
	Acide borique	1,40 g
	Borate de soude	0,03 g
	Paraoxybenzoate de méthyle	0,051 g
	Eau distillée q. s. p.....	100 ml

Le dosage s'effectue directement sur quelques ml introduits dans un vase conique de 250 ml, après avoir dilué avec environ 5 ml d'eau distillée, et ajouté 20 ml de tampon ammoniacal plus le noir ériochrome T.

Nous avons effectué deux dosages :

1° Avec 5 ml de collyre contenant 25 mg de sulfate de zinc, le virage a été obtenu en employant :

8,70 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$2,8758 \times 8,7 = 25,019 \text{ mg de sulfate de zinc,}$$

soit une différence relative de :

+ 0,07 pour cent.

2° Avec 2 ml de collyre contenant 10 mg de sulfate de zinc, le virage a été obtenu en employant :

3,55 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$2,8758 \times 3,55 = 10,209 \text{ mg de sulfate de zinc,}$$

soit une différence relative de :

+ 2,09 pour cent.

Collyre

Avec	Sulfate de zinc	1 g
	Procaïne	1 g
	Eau de Laurier cerise	1 g
	Acide borique	1 g
	Pour	100 ml

Nous avons opéré comme pour le collyre précédent et avons effectué deux séries de dosages.

1° Avec des prises de 2 ml de collyre contenant 20 mg de sulfate de zinc, le virage a été obtenu en employant :

7,65 — 7,85 ml de solution d'EDTA.

2° 10 ml de collyre contenant 100 mg de sulfate de zinc, sont dilués dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 100 ml.

Avec des prises de 20 ml de cette dilution, prises contenant chacune théoriquement 20 mg de sulfate de zinc, le virage a été obtenu en employant :

7,85 — 7,65 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne pour 100 ml de collyre :

$0,0028758 \times 7,75 \times 50 = 1,114 \text{ g de sulfate de zinc au lieu de 1 g,}$
soit une différence relative de :

+ 11,40 pour cent

par rapport à la théorie.

Il faut noter que ce collyre était dans un simple flacon compte-gouttes, et ce flacon n'était pas entièrement plein. La fermeture n'étant pas étanche, comme pour les ampoules collyres, une certaine évaporation a peut-être pu se produire.

Une autre explication pouvait aussi être fournie : la présence de procaïne, d'eau distillée de Laurier Cerise et d'acide borique pourrait avoir une action perturbatrice sur le dosage.

Afin de vérifier l'exactitude de cette hypothèse nous avons préparé

au laboratoire un collyre de même formule renfermant 1 pour cent de sulfate de zinc et parallèlement une solution aqueuse également à 1 pour cent de sulfate de zinc.

Les dosages par l'EDTA effectués sur des prises d'essai de 2 ml nous ont fourni des résultats absolument comparables à partir de l'une et de l'autre solution.

Avec le collyre, le virage a été obtenu en employant :

7,30 — 7,35 ml de solution d'EDTA.

Avec la solution aqueuse, le virage a été obtenu en employant :

7,30 — 7,30 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne pour 100 ml de l'une ou l'autre solution :

1,049 g de sulfate de zinc, au lieu de 1 g,

soit une différence relative de :

+ 4,90 pour cent

par rapport à la théorie.

L'influence perturbatrice des produits accompagnant le sulfate de zinc est donc à éliminer.

Pilules de Méglin

Extrait de Jusquiame	0,50 g
Extrait de Valériane	0,50 g
Oxyde de zinc	0,50 g

Pour dix pilules

Nous avons effectué plus de trente essais, sur des pilules de sources différentes : pilules préparées par nous-mêmes ou par des laboratoires.

La solution colorée obtenue en triturant les pilules avec de l'acide chlorhydrique officinal et de l'eau distillée a été traitée, pour essayer de la décolorer, successivement avec de l'eau oxygénée, de l'acide trichloracétique, du charbon. On a aussi essayé de filtrer, le plus simple est d'opérer ainsi :

Dans un mortier en verre, dix pilules sont triturées avec 5 ml d'acide chlorhydrique officinal ajoutés progressivement avec 2 ou 3 ml d'eau distillée. On transvase quantitativement dans une fiole jaugée de 1 litre, et on dilue avec de l'eau distillée jusqu'à 1 litre. On mélange vigoureusement, on laisse déposer.

Avec des prises de 10 ml de la liqueur surnageante colorée, on dose directement l'oxyde de zinc, après avoir ajouté 25 ml de tampon ammoniacal et le noir ériochrome T qui donne une teinte rouge vineuse sale. Au fur et à mesure de l'addition de l'EDTA, cette teinte rouge disparaît et la solution vire, avec une goutte d'EDTA, vers une teinte gris anthracite difficile à définir, mais permettant cependant de saisir le virage.

Le virage a été obtenu en employant :

5,45 — 5,50 — 5,50 — 5,50 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$0,0008138 \times 5,5 \times 100 = 0,447$ g d'oxyde de zinc, au lieu de 0,50 g.
soit une différence relative de :

— 10,6 pour cent.

Ce dosage direct peut sembler imprécis, cependant, en suivant ce mode opératoire, nous obtenons des résultats comparables et constants.

La simplicité de la technique nous semble intéressante, compte tenu de la complexité de ce mélange.

* * *

Le zinc est sans doute un des métaux se prêtant le plus facilement à un dosage par l'EDTA.

La facilité du dosage nous a incités à l'appliquer au cas de mélanges complexes, préparations galéniques contenant des sels de zinc.

Nous avons toujours obtenu des chiffres constants et compatibles avec la formule théorique. Dans quelques cas la conformité a été remarquable.

STRONTIUM

$$\text{Sr} = 87,63$$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
0,8763 mg de strontium

Réactifs

- 1) Tampon ammoniacal.
- 2) Noir ériochrome T.

Principe

Le dosage peut se faire directement à pH 11 en employant du pourpre de phtaléine comme indicateur, ou par retour.

C'est ce dernier procédé que nous avons employé, préférant observer un changement de teinte plutôt qu'une décoloration.

Strontium (bromure de)

$$\text{Br}_2 \text{Sr}, 6\text{H}_2\text{O} = 355,5$$

Composition centésimale (codex)

strontium 24,65

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
3,555 mg de bromure de strontium.

Une prise d'essai de 0,4399 g est solubilisée dans la quantité d'eau distillée suffisante pour 100 ml.

10 ml de cette solution sont introduits dans un vase conique de 250 ml, on ajoute successivement, en agitant après chaque addition,

20 ml de tampon ammoniacal,

20 ml de solution d'EDTA 0,01 M,

le noir ériochrome T et on titre l'excès d'EDTA avec la solution de sulfate de zinc 0,01 M jusqu'à virage du bleu franc au mauve violet.

Avec deux prises de 10 ml de la solution à doser, le virage a été obtenu en employant :

7,80 — 7,80 ml de solution de sulfate de zinc,

donc :

20 — 7,80 = 12,20 ml de solution d'EDTA 0,01 M

ont complexé le strontium,

ce qui donne :

$$\frac{0,0008763 \times 12,2 \times 10 \times 100}{0,4399} = 24,30 \text{ pour cent de strontium}$$

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

— 1,41 pour cent

Potion polybromurée F.M.F.

Bromure de potassium	10 g
Bromure de sodium	5 g
Bromure d'ammonium	5 g
Bromure de strontium	2 g
Sirop de belladone	20 g
sirop d'E.O.A	100 g
Eau distillée q. s. p	300 ml

150 ml de potion, contenant 1 g de bromure de strontium, sont dilués à 500 ml, avec de l'eau distillée dans une fiole jaugée.

Dans un vase conique de 250 ml, on met successivement :

10 ml de cette dilution,

20 ml de tampon ammoniacal,

10 ml de solution d'EDTA,

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, et on titre avec la solution de sulfate de zinc 0,01 M.

Les sirops de Belladone et d'Ecorces d'oranges amères ayant une teinte propre, l'addition du noir ériochrome T donne une couleur vert émeraude qui, en fin de dosage, vire au vert olive.

Le virage est net.

Avec deux prises d'essai, le virage a été obtenu en employant :

4,30 — 4,20 ml de solution de sulfate de zinc,

ce qui donne :

$3,555 \times (10 - 4,25) = 20,44$ mg de bromure de strontium, au lieu de théoriquement 20 mg dans une prise d'essai,

soit une erreur relative de :

+ 2,20 pour cent

BARYUM

$$\text{Ba} = 137,36$$

1 ml de solution d'EDTA correspond à
1,3736 mg de baryum

Le dosage direct s'effectue en milieu ammoniacal à pH 11, avec le pourpre de phtaléine comme indicateur.

On peut aussi utiliser une technique indirecte : c'est celle que nous avons choisie, pour doser le sulfate de baryum, seul sel de baryum inscrit au Codex.

Sulfate de baryum

$$\text{SO}_4 \text{ Ba} = 233,4$$

Composition centésimale calculée
baryum 58,85

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,334 mg de sulfate de baryum.

Principe

Le sulfate de baryum est insoluble dans l'eau et les acides, mais en milieu fortement ammoniacal et en chauffant au bain marie, sans aller jusqu'à l'ébullition, avec un excès de solution d'EDTA, il est complexé par ce dernier. La solution devient limpide, il ne reste plus de sulfate de baryum insoluble, au fond du vase conique.

Il suffit de doser l'excès d'EDTA par la solution de sulfate de zinc 0,01 M en présence de noir ériochrome T.

Le virage est obtenu quand la couleur passe du bleu au mauve violet.

Mode opératoire

Une prise d'essai de 27,6 mg exactement pesée est introduite dans un vase conique de 250 ml, on ajoute :

20 ml de solution d'EDTA 0,01 M exactement mesurés,
5 ml d'ammoniaque officinale.

On chauffe au bain-marie en agitant continuellement, peu à peu le sulfate de baryum disparaît.

Après disparition du sulfate de baryum, on laisse refroidir, on vérifie le pH qui doit être voisin de 11.

Sans ajouter de tampon ammoniacal, et après addition de 3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, on titre l'excès d'EDTA avec la

solution de sulfate de zinc 0,01 M. Le virage du bleu au mauve violet a été obtenu en employant 8,40 ml de solution de sulfate de zinc, ce qui donne :

$$20 - 8,40 = 11,60 \text{ ml de solution d'EDTA } 0,01 \text{ M}$$

complexés par le baryum contenu dans notre prise d'essai, correspondant à :

$$57,73 \text{ pour cent de baryum}$$

soit une différence relative par rapport à la théorie de :

$$- 1,90 \text{ pour cent}$$

Nous devons insister sur le fait que le sulfate de baryum, réputé comme particulièrement peu soluble dans tous les réactifs, est facilement attaqué par la solution d'EDTA.

Le dosage de ce produit devient ainsi aisé et rapide, surtout si on le compare au procédé gravimétrique.

MERCURE

$\text{Hg} = 200,61$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,0061 mg de mercure

Réactifs

- 1) Tampon ammoniacal.
- 2) Noir ériochrome T.
- 3) Solution de sulfate de zinc 0,01 M.

Principe

On utilise une méthode de titrage en retour.

A la prise d'essai de sel de mercure en solution chlorhydrique de préférence, après addition de tampon ammoniacal, on ajoute un excès d'EDTA, qu'on titre en présence de noir ériochrome T par une solution de sulfate de zinc 0,01 M.

Le virage du bleu franc au mauve violet est assez délicat à saisir, il vaut mieux opérer avec un témoin.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml on introduit :

10 ml de la solution chlorhydrique du sel de mercure à doser, ces 10 ml contenant environ 20 mg de mercure,

10 à 20 ml de tampon ammoniacal,

20 ml de solution d'EDTA 0,01 M exactement mesurés à la burette, on agite,

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, et on titre avec la solution de sulfate de zinc 0,01 M l'excès d'EDTA.

Mercureux (chlorure) par volatilisation

Calomel

$\text{Hg}_2\text{Cl}_2 = 472,1$

Composition centésimale (codex)

mercure ... 84,98

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,3605 mg de calomel.

Nous avons dissous péniblement, par chauffage au bain-marie, dans un vase conique de 250 ml, 0,202 g de calomel dans 5 ml d'acide nitrique officinal et 3 ml d'acide chlorhydrique officinal. Il y a eu un

abondant dégagement de vapeurs nitreuses ; en ajoutant de l'eau distillée, la solution qui était jaune, s'est éclaircie. Nous avons dilué à 100 ml avec l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml, additionnées de quelques gouttes de lessive de soude à 40 pour cent, pour en diminuer l'acidité, le virage a été obtenu en employant :

11,45 — 11,35 ml de solution de sulfate de zinc,

ce qui donne :

$$\frac{0,002006 \times (20 - 11,40) \times 10 \times 100}{0,202} = 85,40 \text{ pour cent de mercure,}$$

soit une différence relative de :

+ 0,49 pour cent avec la théorie

Mercurique (chlorure)



Composition centésimale (codex)

mercure .. 73,88

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,715 mg de chlorure mercurique.

On dissout le chlorure mercurique dans quelques ml d'acide chlorhydrique dilué.

Avec une prise d'essai contenant 27,15 mg de chlorure mercurique, le virage a été obtenu en employant :

10,05 ml de solution de sulfate de zinc,

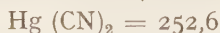
ce qui donne :

73,52 pour cent de mercure,

soit une différence relative de :

— 0,48 pour cent avec la théorie

Mercurique (cyanure)



Composition centésimale (codex)

mercure ... 79,41

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,526 mg de cyanure mercurique.

Le mercure forme avec l'ion CN^- un complexe plus stable qu'avec l'EDTA. Il faut détruire cette combinaison ; pour cela, nous avons attaqué les cristaux de cyanure mercurique, introduits dans un vase conique de 250 ml, avec environ 4 ml d'acide sulfurique officinal

additionnés d'environ 10 ml d'acide chlorhydrique officinal. Il se produit un bouillonnement avec dégagement de vapeurs. Après dissolution, on dilue avec de l'eau distillée.

Une prise d'essai de 0,2382 g ainsi traitée a été diluée à 100 ml.

Avec des prises successives de 10 ml de cette solution le virage a été obtenu en employant :

$$10,80 - 10,80 - 10,90$$

soit une moyenne de :

$$10,83 \text{ ml de solution de sulfate de zinc.}$$

Pour contrôler le virage toujours difficile à saisir du bleu franc au mauve violet, nous avons fait un autre dosage en opérant ainsi :

Après avoir mis les 20 ml exactement mesurés de solution d'EDTA, nous avons ajouté après agitation, 20 ml de solution de sulfate de zinc 0,01 M, après agitation et addition du noir ériochrome T, nous avons dosé l'excès de sulfate de zinc par la solution d'EDTA, le virage s'effectuant du rouge vin au bleu franc.

Nous avons obtenu le virage avec :

9,20 ml de solution d'EDTA 0,01 M, donc même résultat que précédemment, en effet :

$$20 - 10,83 = 9,17 \text{ ml}$$

ce qui donne :

$$77,22 \text{ pour cent de mercure}$$

soit une différence relative de :

$$- 2,75 \text{ pour cent avec la théorie}$$

Mercurique (iodure)

Biiodure de mercure



Composition centésimale (Codex)

mercure 44,15

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

4,544 mg de biiodure de mercure.

Principe

Le biiodure de mercure insoluble dans l'eau, se dissout facilement dans une solution d'iodure de potassium. L'iodure mercurique en solution dans une solution d'iodure de potassium, est sous forme de complexe HgI_4^{2-} plus stable que l'EDTEate de mercure. Il faut donc détruire ce complexe, ce qui est possible, car il est suffisamment dissocié pour que tout l'iode précipite à l'état d'iodure d'argent quand on ajoute du nitrate d'argent.

Ainsi, à la prise d'essai, on ajoute un excès de complexon, le

tampon ammoniacal, puis peu à peu une solution de nitrate d'argent à 10 pour cent.

On ajoute un excès de tampon ammoniacal, pour dissoudre le chlorure d'argent provenant du chlorure d'ammonium. On filtre pour éliminer l'iodure d'argent, on lave le dépôt et le filtre et on titre en retour le mercure.

Mode opératoire

Une prise d'essai de 0,40 g de biiodure de mercure, introduite dans une fiole jaugée de 100 ml, est solubilisée à l'aide de 0,50 g d'iodure de potassium dans la quantité suffisante d'eau distillée pour obtenir un volume final de 100 ml.

Dans un vase conique de 250 ml, on introduit successivement, en agitant chaque fois :

10 ml de cette solution,

20 ml de solution d'EDTA 0,01 M,

20 ml de tampon ammoniacal,

30 gouttes ajoutées peu à peu, en agitant, de solution de nitrate d'argent au dixième,

10 ml de tampon ammoniacal.

On laisse déposer et on filtre avec un entonnoir à long col, sur filtre mouillé, dans un vase conique de 300 ml. On rince trois fois de suite le premier vase conique avec, environ, 5 ml d'eau distillée, que l'on verse sur le précipité qui se trouve sur le filtre. On lave une dernière fois ce précipité avec la pissette.

Au filtrat, on ajoute le noir ériochrome T et on titre l'excès d'EDTA avec la solution de sulfate de zinc 0,01 M.

Avec deux prises successives de 10 ml de solution à doser, le virage a été obtenu en employant :

11,05 — 11,15 ml

soit une moyenne de 11,10 ml de solution de sulfate de zinc, ce qui donne :

44,63 pour cent de mercure,

soit une différence relative de :

+ 1,08 pour cent par rapport à la théorie.

Ce dosage malgré les nombreuses manipulations, paraît assez précis.

Mercurique (oxycyanure)

L'oxycyanure mercurique officinal contient environ :

33,3 pour cent de la combinaison équimoléculaire de cyanure et d'oxyde de mercure, et

66,6 pour cent de cyanure de mercure.

La teneur en :

1. Oxyde de mercure peut varier entre 15,4 et 16,3 pour cent,
 2. Cyanure de mercure peut varier entre 83,75 et 84,63 pour cent.
- soit environ :

81,52 pour cent de mercure.

Une prise d'essai de 0,20 g traitée comme le cyanure mercurique est diluée à 100 ml avec la quantité suffisante d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

12,10 — 12 — 12,20 ml de solution de sulfate de zinc
ce qui donne :

79,24 pour cent de mercure.

Mercurique (oxyde) jaune

$\text{HgO} = 216,6$

Composition centésimale (Codex)

mercure 92,61

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,166 mg d'oxyde jaune de mercure.

Une prise d'essai de 0,2929 g est solubilisée avec la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique officinal et diluée jusqu'à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

6,70 — 6,70 ml de solution de sulfate de zinc,
ce qui donne :

91,09 pour cent de mercure,
soit une différence relative de :

— 1,64 pour cent par rapport à la théorie.

Quand on ajoute le tampon ammoniacal, il se produit un louche dû à la formation d'oxyde mercurique, qui disparaît en versant la solution d'EDTA.

Mercurique (sulfate) basique

$\text{HgSO}_4, 2\text{HgO} = 729,89$

Composition centésimale calculée

mercure 82,30

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,4329 mg de sulfate mercurique basique.

Une prise d'essai de 0,2234 g est solubilisée avec de l'acide chlor-

hydrique officinal dans la quantité d'eau distillée suffisante pour un volume final de 100 ml.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

10,90 — 10,80 ml de solution de sulfate de zinc,
ce qui donne :

82,16 pour cent de mercure,
soit une différence relative de :

— 0,17 pour cent par rapport à la théorie.

Pommade vétérinaire à l'iodure mercurique

Pommade vétérinaire rouge

Biiodure de mercure porphyrisé	10 g
Vaseline	90 g

On pèse 4 g de pommade, contenant 0,40 g de biiodure de mercure sur un carré de cellophane. On introduit cette pommade sans la cellophane, dans un vase conique de 250 ml, sec, en s'aidant d'un agitateur en verre.

On verse environ 50 ml d'éther de pétrole, on agite, la vaseline se dissout, le biiodure de mercure n'est pas soluble, on le laisse déposer. On décante et on jette le liquide surnageant. On refait deux fois cette même opération.

A l'aide de 0,50 g d'iodure de potassium, on dissout le biiodure de mercure dans la quantité suffisante d'eau distillée pour avoir un volume final de 100 ml.

Avec une prise de 10 ml de cette solution contenant théoriquement 40 mg de biiodure de mercure, on opère comme il est dit à propos de l'iodure mercurique, le virage est obtenu en employant :

11,40 ml de solution de sulfate de zinc 0,01 M,
ce qui donne :

39,07 mg de biiodure de mercure, au lieu de 40 mg,
soit une différence relative de :

— 2,32 pour cent par rapport à la théorie.

Sirop d'iodure mercurique

Sirop de Gibert

Iodure mercurique	0,50 g
Iodure de potassium	25 g
Eau distillée	24,50 g
Sirop simple	950 g

40 g de sirop contenant 20 mg de biiodure de mercure et 1 g d'iodure

de potassium sont pesés dans un cristalliseur à bec et transvasés dans un vase conique de 250 ml. On rince le cristalliseur en plusieurs fois, avec un volume total d'environ 80 ml d'eau distillée, ces eaux de rinçage sont versées dans le vase conique et diluent ainsi notre sirop. Le dosage est réalisé comme précédemment après avoir ajouté 10 ml de solution d'EDTA.

Le virage a été obtenu en employant :

5,50 ml de solution de sulfate de zinc,

ce qui donne :

20,44 mg d'iodure mercurique, au lieu de 20 mg,

soit une différence relative de :

+ 2,20 pour cent.

Pommade au calomel à trente pour cent

Chlorure mercurieux par volatilisation	30 g
Vaseline officinale	10 g
Lanoléine hydratée	60 g

Le calomel est insoluble dans l'éther.

Une prise d'essai de 0,60 g de pommade est introduite dans un vase conique de 250 ml avec 20 ml d'éther. On agite jusqu'à dissolution, on laisse le calomel se déposer et on jette le liquide surnageant. On répète l'opération avec 10 ml d'éther.

Le calomel sec est dissous dans un mélange de 2 ml d'acide nitrique officinal et de 1 ml d'acide chlorhydrique officinal en chauffant sans faire bouillir. On dilue avec de l'eau distillée à 100 ml dans une fiole jaugée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, dans lesquelles on a ajouté huit gouttes de lessive de soude à 40 pour cent, pour en diminuer l'acidité, le virage a été obtenu en employant :

12,25 — 12,30 ml de solution de sulfate de zinc,

ce qui donne :

$$\frac{0,0023605 \times (20 - 12,275) \times 10 \times 100}{0,6} = 30,39 \text{ pour cent de calomel,}$$

soit une différence relative de :

+ 1,30 pour cent par rapport à la théorie.

Pommade à l'oxyde mercurique jaune

Oxyde jaune de mercure	5 g
Vaseline	95 g

4 g de pommade sont introduits dans un vase conique de 250 ml, avec 30 ml environ d'eau distillée et 4 ml d'acide chlorhydrique

officinal. On chauffe au bain-marie bouillant, en agitant vigoureusement, jusqu'à ce que la vaseline soit incolore. Au repos la vaseline surnage. La décoloration est assez longue à obtenir.

On filtre sur un filtre mouillé, dans une fiole jaugée de 100 ml, on rince avec de l'eau distillée chaude et acidulée par de l'acide chlorhydrique, le vase conique et le filtre, plusieurs fois, jusqu'à l'obtention d'un volume final de 100 ml, ajusté après refroidissement.

Avec deux prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

11,20 — 11,20 ml de solution de sulfate de zinc,

ce qui donne :

$$\frac{0,002166 \times (20 - 11,2) \times 10 \times 100}{4} = 4,76 \text{ g pour cent}$$

d'oxyde jaune de mercure dans la pommade, au lieu de 5 g, soit une différence relative de :

— 4,80 pour cent par rapport à la théorie.

* * *

Tous les dérivés mercuriels essayés nous ont fourni des chiffres parfaitement compatibles avec la formule théorique. La méthode complexométrique, avec quelques modifications, s'applique à la détermination de divers produits dans lesquels le mercure est dissimulé à ses réactifs analytiques habituels.

Ces dérivés, comme l'iodure ou les oxydes mercuriques peuvent même être dosés dans les préparations galéniques les contenant.

PLOMB

Pb = 207,21

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,0721 mg de plomb.

Réactifs

- 1) Tampon ammoniacal
- 2) Noir ériochrome T.
- 3) Acide tartrique.

Principe

On effectue un dosage direct, sur une solution nitrique du sel de plomb, tamponnée. Il faut opérer à un pH voisin de 10.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml on introduit :

10 ml de la solution nitrique du sel de plomb à doser, ces 10 ml contenant environ 20 mg de plomb,

quelques décigrammes d'acide tartrique,

5 ou 10 ml de tampon ammoniacal, s'il y a un trouble, on rajoute de l'acide tartrique,

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, et on titre par l'EDTA, jusqu'à virage du violet au bleu.

L'acide tartrique donne un émétique de plomb et s'oppose ainsi à la précipitation de l'hydroxyde ; mais ce complexe n'est pas suffisamment stable pour empêcher l'action de l'EDTA.

Plomb (acétate neutre de)

Sel de Saturne

$(C_2H_3O_2)_2 Pb, 3H_2O = 379,3$

Composition centésimale (codex)

plomb .. 54,62

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
3,793 mg d'acétate neutre de plomb.

Une prise d'essai de 0,3928 g est solubilisée dans environ 50 ml d'eau distillée on éclaircit la solution en ajoutant trois gouttes d'acide nitrique officinal, on dilue à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

10,35 — 10,30 — 10,40 — 10,40 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

$$\frac{0,002072 \times 10,35 \times 10 \times 100}{0,3928} = 54,59 \text{ pour cent de plomb,}$$

soit une différence relative de :

$$+ 0,05 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

Plomb (oxyde de)

Litharge



Composition centésimale (codex)

plomb 92,8

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,232 mg d'oxyde de plomb.

Une prise d'essai de 0,252 g est solubilisée dans un mélange de 2 ml d'acide nitrique officinal et 2 ml d'eau distillée, et on dilue à 100 ml avec la quantité suffisante d'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

$$11,10 - 11,10 \text{ ml de solution d'EDTA,}$$

ce qui donne :

$$91,27 \text{ pour cent de plomb,}$$

soit une erreur relative de :

$$- 1,64 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

Plomb (peroxyde de)



Composition centésimale calculée

plomb 86,62

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,3921 de peroxyde de plomb.

Une prise d'essai de 0,2338 g est solubilisée dans la quantité suffisante d'acide chlorhydrique officinal et diluée à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml, le virage a été obtenu en employant :

$$9,75 - 9,75 \text{ ml de solution d'EDTA,}$$

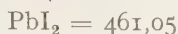
ce qui donne :

$$86,41 \text{ pour cent de plomb,}$$

soit une différence relative de :

$$- 0,24 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

Plomb (iodure de)



Composition centésimale calculée

plomb 44,94

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
4,494 mg d'iodure de plomb.

Une prise d'essai de 0,50 g est solubilisée dans environ 4 ml de lessive de soude à 40 pour cent, on dilue avec de l'eau distillée jusqu'à 100 ml.

Il ne faut pas trop mettre d'hydroxyde de sodium, la solution doit avoir un pH voisin de 10.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

11 — 11,05 — 11,05 — 11 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

45,68 pour cent de plomb,

soit une différence relative de :

+ 1,64 pour cent par rapport à la théorie

Soluté d'acétate basique de plomb

Extrait de saturne

Acétate neutre de plomb	300 g
Oxyde de plomb pulvérisé	100 g
Eau distillée	700 g

donc théoriquement dans 1 100 g de soluté il y a :

$$\begin{aligned} \frac{300 \times 54,62}{100} &= 163,86 \\ + \frac{100 \times 92,8}{100} &= 92,80 \\ \hline &256,66 \text{ g de plomb} \end{aligned}$$

soit :

23,33 g pour cent de plomb

D'après le calcul théorique,

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

$$\frac{100 \times 0,0020721}{23,33} = 8,88 \text{ mg de soluté d'acétate basique de plomb.}$$

Une prise d'essai de 5 g d'extrait de saturne pesée dans un petit cristalliseur, est introduite dans une fiole jaugée de 500 ml, on dilue

avec environ 200 ml d'eau distillée, pour éclaircir la solution on ajoute 1 ml d'acide nitrique officinal. On complète à 500 ml avec l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

10,95 — 10,85 — 10,95 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

22,58 pour cent de plomb

soit une différence relative de :

— 3,21 pour cent par rapport à la théorie

Cette différence peut s'expliquer par le fait, que dans la préparation de l'extrait de saturne, le codex parle de dissolution presque complète et de filtration. Tout le plomb n'est donc pas dans le filtrat.

POMMADE

avec :	Soluté de sous acétate de plomb	5 g
	Extrait fluide d'arnica montana	7,50 g
	Extrait fluide de Tamus communis	2,50 g
	Excipient q. s. p.	100 g

Une prise d'essai de 1 g de pommade est introduite dans un vase conique à large col de 250 ml, avec 30 ml d'eau distillée et cinq gouttes d'acide nitrique officinal.

On chauffe au bain-marie en agitant pendant cinq minutes. On se place à pH 10 avec de l'ammoniaque.

Le dosage est réalisé selon la méthode générale.

Le virage est obtenu avec 6,20 ml de solution d'EDTA, ce qui donne :

$8,88 \times 6,2 = 55,05$ mg de soluté de sous acétate de plomb au lieu de 50 mg théoriquement,

soit une différence relative de :

+ 10 pour cent par rapport à la théorie

POMMADE

avec	Iodure de plomb	5 g
	Extrait de belladone	0,50 g
	Extrait de ciguë	0,50 g
	Camphre	5 g
	Lanoline	25 g
	Vaseline	25 g
	soit	61 g

Une prise d'essai de 0,50 g contenant : $\frac{5 \times 0,50}{61} = 0,041$ g d'iodure

de plomb, est introduite dans un vase conique de 250 ml avec 10 ml d'éther, qui dissout l'excipient et non l'iodure de plomb qui se dépose. On décante et répète l'extraction de l'excipient encore 2 fois avec chaque fois 10 ml d'éther. Quand l'iodure de plomb est sec, on le dissout avec trois gouttes de lessive de soude à 40 pour cent et on dilue avec 10 ml d'eau distillée.

On ajoute trois gouttes d'acide nitrique officinal pour ajuster le pH vers 10.

Le virage a été obtenu en employant :

9,15 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

42,18 mg d'iodure de plomb dans la prise d'essai, au lieu de 40,98, soit une différence relative de :

+ 2,92 pour cent par rapport à la théorie

*
* *

Nous n'avons pas rencontré de difficultés particulières dans le dosage complexométrique des sels de plomb officinaux. D'autre part la méthode utilisée nous a permis l'essai quantitatif de certaines préparations à base de dérivés plombiques.

BISMUTH

Bi = 209

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à
2,09 mg de bismuth.

Réactif

Solution-tampon au glycolle.

Cette solution dont la composition est donnée ci-dessous, contient l'indicateur de fin de dosage (thio-urée).

Glycolle	7,50 g
Thiourée	20 g
Chlorure de sodium	5,85 g
Eau distillée q. s. p	1000 ml

Principe

On effectue un dosage direct sur une solution nitrique de préférence, de sel de bismuth.

Il faut opérer en pH très strict de 1,5 à 2, plutôt 2, afin d'éviter une hydrolyse du bismuth.

On ajuste avec l'acide nitrique ou l'ammoniaque. L'indicateur, la thiourée contenue dans le tampon au glycolle, donne avec l'ion bismuth une belle coloration jaune d'or. La fin du dosage est marquée par la décoloration de la solution.

Mode opératoire

Dans un vase conique de 250 ml on introduit :

10 ml de la solution nitrique de sel de bismuth à doser, ces 10 ml contenant environ 20 mg de bismuth,

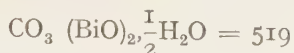
40 ml de solution-tampon au glycolle, qui donne une belle coloration jaune d'or, on vérifie le pH ; le bismuth s'hydrolyse facilement, aussi, au début du dosage, il vaut mieux rester en milieu assez acide pour éviter cette hydrolyse.

On ajoute l'EDTA et quand le dosage est presque terminé, on ajuste le pH à 2, en le vérifiant avec le papier indicateur.

On continue l'addition d'EDTA jusqu'à décoloration.

Notons que le Codex fait doser le bismuth à l'état d'oxyde de bismuth ($\text{Bi}_2\text{O}_3 = 466$) par calcination.

Bismuth (carbonate basique de)



Composition centésimale calculée

bismuth 80,53

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,595 mg de carbonate basique de bismuth.

Une prise d'essai de 0,2126 g se solubilise facilement dans 4 ml d'acide nitrique officinal, on amène à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution le virage a été obtenu en employant :

8,20 — 8,25 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

$$\frac{0,00209 \times 8,225 \times 10 \times 100}{0,2126} = 80,85 \text{ pour cent de bismuth,}$$

soit une différence relative de :

+ 0,40 pour cent par rapport à la théorie

Bismuth (gallate basique de)



Composition centésimale théorique calculée

bismuth 50,71

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

4,121 mg de sous-gallate de bismuth

Une prise d'essai de 0,50 g est pesée sur un petit carré de papier filtre sans cendre, le tout est posé à l'intérieur d'un petit entonnoir en verre et enflammé. On reprend le résidu d'oxyde jaune de bismuth par la quantité suffisante d'acide nitrique pour le dissoudre.

On amène à 100 ml avec l'eau distillée. Si la solution reste légèrement colorée, pour le dosage on peut faire un témoin, pour mieux saisir la décoloration.

Avec des prises de 10 ml, la décoloration a été obtenue en employant

12,25 — 12,25 — 12,15 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

50,99 pour cent de bismuth,

soit une différence relative de :

+ 0,55 pour cent par rapport à la théorie

Bismuth (nitrate basique de) lourd

sous-nitrate de bismuth

Le Codex dit simplement :

Le produit officinal doit contenir au minimum 79 pour cent et au maximum 81 pour cent d'oxyde de bismuth Bi_2O_3 , soit au minimum 70,85 pour cent et au maximum 72,64 pour cent de bismuth.

Une prise d'essai de 0,2386 g est solubilisée avec la quantité suffisante d'acide nitrique officinal et diluée à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec des prises de 10 ml de cette solution, le virage a été obtenu en employant :

8,35 — 8,35 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

73,14 pour cent de bismuth

alors que le Codex admet un taux compris entre :

70,85 et 72,64

Bismuth (salicylate basique de)

$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4\text{Bi} = 362,1$

Composition centésimale théorique calculée

bismuth 57,71

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

3,621 mg de salicylate basique de bismuth

Une prise d'essai de 0,2911 g est traitée dans une fiole jaugée de 100 ml avec 10 ml d'acide nitrique officinal ; la dissolution s'accompagne d'un dégagement de vapeurs nitreuses. On dilue à 100 ml avec de l'eau distillée. L'acide salicylique se sépare du bismuth solubilisé par l'acidification et reste insoluble dans la solution, ce qui ne gêne pas le dosage.

Avec une prise de 10 ml de cette solution, la décoloration a été obtenue en employant :

8,30 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

55,91 pour cent de bismuth

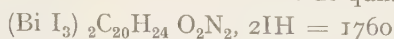
soit une différence relative de :

— 3,11 pour cent par rapport à la théorie

Il faut cependant noter que le Codex fixe au produit officinal les limites de 55,60 à 59,19 pour cent.

Iodobismuthite de quinine

Iodure double de bismuth et de quinine



Composition centésimale (codex)

bismuth .. 23,76

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

8,8 mg d'iodobismuthite de quinine.

Une prise d'essai de 0,41 g est introduite dans un vase conique de 250 ml. On ajoute environ 10 ml d'acide nitrique officinal et 5 ml d'acide sulfurique officinal.

On chauffe sous une hotte, jusqu'à disparition totale des vapeurs d'iode.

Le liquide restant transvasé dans une fiole jaugée de 100 ml, est dilué à 100 ml avec de l'eau distillée. On obtient une solution légèrement jaune paille.

Avec 2 prises de 20 ml de cette solution, la décoloration a été obtenue en employant :

8,80 — 8,80 ml de solution d'EDTA,

Avec des prises de 10 ml, la décoloration a été obtenue en employant :

4,45 — 4,40 — 4,40 ml de solution d'EDTA,

ce qui donne :

22,42 pour cent de bismuth,

soit une différence relative de :

— 5,63 pour cent par rapport à la théorie.

Le produit officinal doit contenir au minimum 20,50 pour cent et au maximum 24 pour cent de bismuth.

Collutoire

avec	Tyrothricine	0,025 g
	Oxyde de bismuth anhydre	5 g
	Excipient q. s. p.	100 g

Oxyde de bismuth $\text{Bi}_2 \text{O}_3 = 466$

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

2,33 mg d'oxyde de bismuth

L'oxyde de bismuth se dépose au fond du flacon, l'agitation ne le décolle pas. Après une longue et forte agitation avec des billes de verre, on pèse dans un petit cristalliseur 5 g de cette suspension. On ajoute 5 ml d'acide nitrique officinal, le mélange s'éclaircit. On trans-

vase dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète à 100 ml avec de l'eau distillée.

Avec 2 prises de 10 ml de cette solution la décoloration a été obtenue en employant :

10,15 — 10,15 ml de solution d'EDTA

ce qui donne :

$$\frac{0,00233 \times 10,15 \times 10 \times 100}{5} = 4,73 \text{ g d'oxyde de bismuth pour}$$

cent grammes de collutoire,

soit une différence de :

— 5,40 pour cent par rapport à la théorie

Cette différence s'explique peut-être par la difficulté d'obtenir une prise d'essai homogène à partir de cette suspension visqueuse.

* *

Le dosage du bismuth par l'EDTA nous a paru un des plus délicats parmi ceux que nous avons essayés, car il exige une stricte observation du pH. Mais en suivant la technique que nous proposons, il est facile d'obtenir de bons résultats, même à partir de mélanges complexes.

Cependant nous devons signaler que des essais effectués sur des sels organiques de bismuth (succinate, camphorate, dipropylacétate) dans des préparations médicamenteuses, nous ont fourni des résultats inconstants qui peuvent, peut-être s'expliquer par le fait que le métal s'y trouve engagé sous forme de complexes plus (ou moins) stables au pH où nous avons opéré.

* *

Jusqu'à présent tous les essais que nous avons réalisés correspondaient soit à des produits purs soit à des préparations ne renfermant qu'un seul cation susceptible d'être dosé par complexométrie.

Mais ainsi que nous l'avons indiqué au début de ce travail, l'EDTA permet, dans certaines conditions, la détermination d'un mélange de métaux complexables.

Ce sont les résultats de nos essais sur de tels mélanges que nous allons rapporter dans un dernier chapitre.

MÉLANGE CUIVRE ET ZINC

Réactifs

- 1) Tampon ammoniacal
- 2) Solution alcoolique (90°) de P.A.N à 0,10 g pour cent.
- 3) Solution aqueuse de cyanure de potassium à 5 pour cent.
- 4) Solution aqueuse de méthanal à 3 pour cent (soluté officinal au dixième).
- 5) Noir ériochrome T.

Principe (1)

On opère en deux temps :

1. — Sur une première prise, on dose d'abord la somme cuivre + zinc, en présence de P.A.N. comme indicateur.

2. — Sur une deuxième prise, on masque le cuivre par le cyanure de potassium et on dose le zinc seul en présence de noir ériochrome T.

Pour cela, on ajoute à cette deuxième prise d'essai du cyanure de potassium qui va complexer le zinc et le cuivre, puis on ajoute du méthanal qui va libérer seulement le zinc de son complexe cyané. Le zinc libre pourra être dosé, le cuivre restera masqué.

Mode opératoire

1^{er} temps. — *Dosage de la somme : cuivre + zinc.*

Une prise d'essai telle qu'elle corresponde, si possible, à environ 10 ml de solution d'EDTA 0,01 M est mise en solution, neutre de préférence, et diluée jusqu'à un volume de 20 ml environ, ceci dans un vase conique de 250 ml.

On ajoute successivement :

5 ml de tampon ammoniacal,

5 gouttes de solution de P.A.N.,

25 ml d'alcool à 90°,

on a donc un volume total de 50 ml environ coloré en violet.

On fait tomber l'EDTA jusqu'à virage au jaune,

soient : N ml de solution d'EDTA employés.

(1) H. A. FLASCHKA. — *EDTA Titrations* (1959).

2^e temps. — *Dosage du zinc.*

A une même prise d'essai en solution neutre de préférence, on ajoute :

10 ml de tampon ammoniacal, ce qui donne une teinte bleue.

5 ml de solution de cyanure de potassium. La solution doit devenir incolore, sinon, on ajoute encore un peu de solution de cyanure, jusqu'à décoloration.

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, ce qui donne une coloration bleue,

quelques gouttes de solution de méthanal, jusqu'à obtention d'une coloration violet rougeâtre

et on fait tomber l'EDTA, jusqu'à coloration bleu franc.

On ajoute quatre ou cinq gouttes de solution de méthanal pour faire virer la coloration au rouge violet, de nouveau on verse l'EDTA jusqu'à virage au bleu, puis du méthanal et ainsi de suite jusqu'à ce que l'addition de 4 ou 5 gouttes de solution de méthanal, ne change plus la coloration bleue.

soient : n' ml de solution d'EDTA employés.

Calculs

Dans la prise d'essai il y a en milligrammes :

$$\text{Zinc} = 0,6538 \times n'$$

$$\text{Cuivre} = 0,6354 \times (n - n')$$

Application

Dosage du cuivre et du zinc dans l'Eau de Dalibour

Soluté faible de sulfates de cuivre et de zinc

Eau de Dalibour

Sulfate de cuivre	1 g
Sulfate de zinc officinal	3,50 g
Teinture de safran	1 g
Soluté alcoolique fort de camphre	10 g
Eau distillée q. s. p.	1 000 ml

Nous avons opéré directement sur le soluté.

1^{er} temps. — *Dosage du cuivre + zinc.*

Avec des prises de 5 ml d'eau de Dalibour, le virage du violet au jaune a été obtenu en employant :

$$8,25 - 8,15 - 8,30$$

soit une moyenne de :

8,23 ml de solution d'EDTA, donc pour des prises de 10 ml d'eau de Dalibour il aurait fallu :

$$16,46 \text{ ml de solution d'EDTA } 0,01 \text{ M}$$

2^e temps. — *Dosage du zinc.*

Avec des prises de 10 ml d'eau de Dalibour, le virage a été obtenu en employant :

$$12,30 - 12,35 - 12,35$$

soit une moyenne de :

$$12,33 \text{ ml de solution d'EDTA } 0,01 \text{ M}$$

Calculs

Dans 1 litre d'eau de Dalibour, nous trouvons :

1^o $0,0029 \times 12,33 \times 100 = 3,545 \text{ g}$ de sulfate de zinc officinal, au lieu de 3,50 g,

soit une différence relative de :

$$+ 1,28 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

2^o $0,002497 \times (16,46 - 12,33) \times 100 = 1,031 \text{ g}$ de sulfate de cuivre au lieu de 1 g,

soit une différence relative de :

$$+ 3,10 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

Le dosage d'un mélange de sels de cuivre et de zinc, tel qu'il se présente dans le soluté officinal de sulfates de cuivre et de zinc est donc facilement réalisable par la complexométrie, sans nécessité de séparation préalable des deux métaux.

MÉLANGE CUIVRE, ZINC ET PLOMB

A notre connaissance, le dosage de ce mélange n'a pas été effectué. Aussi, compte tenu des qualités analytiques des différents cations en présence, proposons nous la méthode suivante.

Principe

Le sulfate de cuivre et le sulfate de zinc sont solubles dans l'eau acidifiée par l'acide sulfurique, le sulfate de plomb est insoluble, d'où séparation facile du plomb, qui restera dans le vase conique et sur le filtre.

Dans le filtrat nous aurons le cuivre et le zinc et nous serons ramenés au dosage du cuivre et du zinc dans l'eau de Dalibour.

Application

Dosage du cuivre, du zinc et du plomb dans la :

Liqueur de Villate

ou

Soluté vétérinaire d'acétate de cuivre et de zinc

Sulfate de cuivre	15 g
Sulfate de zinc officinal	15 g
Soluté d'acétate basique de plomb	30 g
Vinaigre officinal	200 g

Mode opératoire

Le plus difficile est d'effectuer une prise d'essai correcte, car le sulfate de plomb très lourd, tend après agitation à retomber immédiatement au fond du récipient, qui contient la liqueur de Villate.

Aussi après un essai, qui ne nous donnait pas satisfaction quant au plomb trouvé, nous avons opéré nos dosages sur une prise d'essai préparée extemporanément et contenant :

Sulfate de cuivre	0,50 g
Sulfate de zinc officinal	0,50 g
Soluté d'acétate basique de plomb	1 g
Solution d'acide acétique à 6 pour cent	6,70 g

Cette prise d'essai préparée dans un vase conique de 250 ml, est chauffée au bain-marie bouillant avec 2 ml d'acide sulfurique officinal,

jusqu'à réduction de moitié environ du volume total contenu dans le vase conique. Il y a disparition de l'odeur d'acide acétique.

Le résidu est dilué avec 20 ml environ d'eau distillée, qui se colore en bleu. On laisse le sulfate de plomb se déposer et le liquide surnageant qui contient le zinc et le cuivre à l'état de sulfates, est filtré dans une fiole jaugée de 500 ml. On répète deux fois cette opération, avec chaque fois environ 20 ml d'eau distillée, acidifiée par deux ou trois gouttes d'acide sulfurique officinal.

On lave soigneusement le filtre avec de l'eau distillée, à l'aide de la pissette.

Quand l'eau de ce dernier rinçage est passée, la fiole contenant la solution des sulfates de cuivre et de zinc, est retirée de dessous l'entonnoir et remplacée par le vase conique, qui contient la plus grande partie du sulfate de plomb. Sur le filtre il y a un peu de sulfate de plomb, on y fait tomber goutte à goutte, sur toute sa surface, de l'acide chlorhydrique officinal chaud qui dissout le sulfate de plomb. On arrose le filtre à la pissette. Cette solution de sel de plomb est transvasée dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète avec de l'eau distillée jusqu'à 100 ml.

La fiole contenant les sulfates de cuivre et de zinc est complétée à 500 ml avec de l'eau distillée.

Dosage du plomb

10 ml de la solution contenant le plomb sont introduits dans un vase conique de 250 ml, on ajoute :

10 ml de tampon ammoniacal, et après vérification du pH qui doit être voisin de 10,

Le noir ériochrome T.

Le virage de la teinte violette au bleu a été obtenu avec :

10,75 ml de solution d'EDTA 0,01 M

ce qui donne pour notre prise d'essai totale :

$0,00918 \times 10,75 \times 10 = 0,986$ g de soluté d'acétate basique de plomb, au lieu de :

1 g

soit une différence relative de :

— 1,40 pour cent par rapport à la théorie

Nous avons pris pour ce calcul, le chiffre correspondant à notre soluté d'acétate basique de plomb, que nous avons dosé précédemment. Nous avons trouvé que :

1 ml de solution d'EDTA 0,01 M correspond à

9,18 mg de notre soluté d'acétate basique de plomb

Dosage de la somme cuivre + zinc.

Avec des prises de 10 ml de la solution des sulfates de zinc et de cuivre, le virage du violet au jaune a été obtenu en employant :

7,85-7,85 ml de la solution d'EDTA 0,01 M,
soit :

15,70 ml pour une prise de 20 ml de la solution des sulfates de zinc et de cuivre.

Dosage du zinc.

Avec des prises de 20 ml de la même solution que ci-dessus, le virage a été obtenu en employant :

7,25 — 7,15 soit une moyenne de 7,20 ml de solution d'EDTA 0,01 M,

ce qui donne pour notre prise d'essai totale :

$0,0028758 \times 7,2 \times 25 = 0,517$ de sulfate de zinc officinal
au lieu de : 0,50 g

soit une différence relative de :

+ 3,40 pour cent par rapport à la théorie

Dosage du cuivre

$0,002497 \times (15,70 - 7,20) \times 25 = 0,530$ g de sulfate de cuivre
au lieu de : 0,50 g

soit une différence relative de :

+ 6 pour cent par rapport à la théorie

Malgré la complexité du mélange, ce dosage donne des résultats que l'on peut considérer comme satisfaisants.

MÉLANGE ZINC ET CALCIUM

Réactifs

- 1) Tampon ammoniacal.
- 2) Noir ériochrome T.
- 3) Oxalate d'ammonium cristallisé.
- 4) Murexide (poudre)

Murexide	0,10 g
Chlorure de sodium	5 g

Principe (1)

On opère en deux temps :

1^o Le zinc et le calcium sont dosés ensemble par le complexon, en présence de murexide comme indicateur.

2^o Dans une autre prise d'essai, on insolubilise le calcium en le précipitant à l'état d'oxalate de calcium par l'oxalate d'ammonium. On filtre et dans le filtrat on dose, en présence de noir ériochrome T, le zinc.

Par différence on calcule le calcium.

Application

Nous avons dosé le zinc et le calcium dans la pâte zincique à l'eau.

Pâte zincique à l'eau

Pâte zincique de Darier

Oxyde de zinc	25 g
Carbonate de calcium	25 g
Glycérine officinale	25 g
Eau distillée	25 g

Mode opératoire

On pèse exactement 1 g de pâte de Darier sur un carré de cellophane. On l'introduit dans un vase conique de 250 ml et on la dilue dans environ 100 ml d'eau distillée, on ajoute goutte à goutte, en

(1) MARILIER (M. et M^{me}). — *Cour. Chim. Biol. Fac. Nancy* (1961), 43, 714.

agitant, la quantité suffisante d'acide chlorhydrique officinal pour éclaircir le liquide.

On ajuste à pH voisin de 7 avec de la lessive de soude ajoutée goutte à goutte.

On transvase la solution dans une fiole jaugée de 500 ml, on rince soigneusement le vase conique avec de l'eau distillée, on complète à 500 ml.

1. — Dosage de la somme zinc + calcium.

10 ml de cette solution sont introduits dans un vase conique de 250 ml. On vérifie le pH qui doit être de 7, on l'ajuste si nécessaire.

On ajoute quelques décigrammes de murexide en poudre qui donnent une couleur jaune rouge, variable avec le pH de la solution, aussi faut-il bien respecter ce pH neutre.

On fait tomber quelques ml de solution d'EDTA, la solution à doser rougit, on ajoute deux à trois gouttes de solution-tampon, la solution redevient jaune, puis on continue l'addition d'EDTA jusqu'à virage du jaune rouge au violet.

Avec plusieurs prises de 10 ml le virage a été obtenu en employant :

$$10,90 - 10,90 - 10,85 - 10,80 \text{ ml}$$

soit une moyenne de :

$$10,86 \text{ ml de solution d'EDTA } 0,01 \text{ M}$$

soient 21,72 ml de solution d'EDTA pour une prise de 20 ml.

2. — Dosage du zinc.

Dans 100 ml de la solution neutre à doser, on met, 0,20 g environ d'oxalate d'ammonium cristallisé. Après dissolution des cristaux par agitation, et formation d'un précipité très fin d'oxalate de calcium, on filtre sur un filtre sec.

Dans un vase conique de 250 ml on met successivement :

20 ml de ce filtrat clair,

10 ml de tampon ammoniacal

3 ou 4 décigrammes de noir ériochrome T, et on titre avec l'EDTA jusqu'à virage du rose au bleu.

Avec plusieurs prises de 20 ml, le virage a été obtenu en employant :

$$12 - 11,90 - 12$$

soit une moyenne de :

$$11,96 \text{ ml de solution d'EDTA } 0,01 \text{ M}$$

Calculs

1) Oxyde de zinc contenu dans 1 g de pâte de Darier :

$$0,0008138 \times 11,96 \times 25 = 0,243 \text{ g}$$

au lieu de :

$$0,250 \text{ g}$$

soit une différence relative de :

$$- 2,68 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

2) Carbonate de calcium contenu dans 1 g de pâte de Darier.

$$0,0010009 \times (21,72 - 11,96) \times 25 = 0,24421 \text{ g}$$

au lieu de :

$$0,250 \text{ g}$$

soit une différence relative de :

$$- 2,40 \text{ pour cent par rapport à la théorie}$$

Ce dosage s'effectue facilement, seul l'emploi de la murexide comme indicateur est délicat.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcé d'adapter la complexométrie à la vérification quantitative de certains produits chimiques minéraux. Les dosages que nous avons effectués avec le sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique nous ont paru suffisamment intéressants par la simplicité du matériel nécessaire et la généralité de leurs applications pour les besoins courants du contrôle à l'officine.

1° Nous avons tout d'abord utilisé cette méthode pour le dosage d'un certain nombre de sels inscrits à la Pharmacopée : dérivés du magnésium, calcium, strontium, baryum, zinc, manganèse, fer, cuivre, mercure, plomb et bismuth.

Les techniques que nous proposons présentent généralement un avantage sur les procédés imposés actuellement par le Codex qui souvent nécessitent le recours à la gravimétrie toujours d'une utilisation délicate.

2° Nous avons aussi effectué par complexométrie la détermination de quelques-uns de ces cations engagés sous forme de combinaisons organiques (citrate, oxalate, tartrate) ou de complexes (iodo-bismuthite, cyanures).

3° Après les sels purs inscrits à la Pharmacopée, nous nous sommes intéressés à des préparations galéniques les renfermant (sirops, pommades, pilules, dragées, collutoires, collyres).

4° Enfin nous avons mis au point des techniques permettant le dosage de ces éléments minéraux en mélange.

Dans tous les cas, les résultats que nous avons obtenus nous paraissent compatibles avec les exigences du contrôle officinal.

Le Président de la Thèse :

A. BADINAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 février 1962.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

H. ABDINE (p. 31).

Die analyse von Präparaten auf Basis der Athylendiamintetraessigsäure.

Arzneimittel Forschung (1956), 6, 698-700.

G. ALESSANDRO, E. MECARELLI, L. NOVACIC (p. 31)

I complessoni ed alcune loro applicazioni analitiche.

Bollettino Chimico Farmaceutico (1954), 93, 319-332.

A. BADINAND, B. WINICKI (p. 31).

Dosage direct du Calcium et du Magnésium dans les milieux biologiques.

Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Lyon (1958), 2, 45-54.

A. CŒUR, N. BAUDUIN (p. 31 - p. 60).

Dosage du Fe^{+++} par le versénate en présence d'acides perturbateurs (acides tartrique, citrique, oxalique).

Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Lyon (1959), 3, 53-58.

L. DOMANGE (p. 21).

Utilisation des Complexons.

Annales des Falsifications et Fraudes :

(1957), 581-582, 229-239.

(1957, 583-584, 269-281.

H. A. FLASCHKA (p. 31, - p. 95).

EDTA Titrations (1959), Pergamon Press, Paris.

J. A. GAUTIER, E. LEROI (p. 31).

Application des complexons à l'analyse pharmaceutique ; dosage des sels de zinc dans les médicaments.

Annales pharmaceutiques Françaises (1952), 10, 657-666.

W. GROEBEL, E. SCHNEIDER (p. 31).

Komplexometrische Bestimmung von Pyramidon (Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon) in *Pharmazeutischen Zubereitungen Zeitschrift für analytische chemie* (1955), 146, 191-193.

J. HASLAM, D. SQUIRREL, M. HESKINS. (p. 31)

Titration des métaux bivalents avec le sel disodique de l'acide EDTA.

Analyst (1957), 82, 117-120.

E. LEROI (p. 21).

Les complexons et leurs applications analytiques en pharmacie.

Mises au point de chimie analytique pure et appliquée et d'analyse bromatologique. (1953), 1^{re} série, 1-103, 104-125.

- E. LEROI, J.-A. GAUTIER (p. 31).
Application des « complexons » à l'analyse pharmaceutique : Dosage des sels de calcium dans les médicaments.
Annales Pharmaceutiques Françaises (1953), 11, 329-336.
- MARILIER (M. et M^{me}) (p. 31 - p. 101).
Dosage des médicaments par compléxométrie.
Le Courrier du Certificat d'Etudes Supérieures de Chimie Biologique de la Faculté de Pharmacie de Nancy. (1961), 43, 702-728.
- R.R. MEYER (p. 31).
Dosage du bismuth en mélanges complexes dans différentes formes pharmaceutiques.
Annales Pharmaceutiques Françaises (1961), 19, 331-340.
- G. C. MINOLA, B. ROCCHI (p. 31).
Dosaggio complessometrico in preparati farmaceutici di sali associati di Bi e Mg e di Bi e Zn.
Bollettino Chimico Farmaceutico (1958), 97, 272-274.
- R. PALLAUD (p. 31).
Quelques applications des agents séquestrants à l'analyse.
Chimie analytique (1961), 43, n° 11, 488-499.
- B. SCHMITZ (p. 31).
Die Komplexometrische titration des zinks, bleis und quecksilbers in officinellen salben.
Deutsche Apotheker Zeitung (1957), 97, 399-403.
- G. SCHWARZENBACH (p. 22).
Complexometric titrations (traduction H. Irwing) (1957). Pitman Press-Bath, Methuen et Co LTD, London.
- G. SCHWARZENBACH, W. BIEDERMANN (p. 22).
Komplexone X. Erdalkalikomplexe von o, o'-Dioxyazofarbstoffen.
Helvetica Chimica Acta (1948), 31, 678-687.
- G. SCHWARZENBACH, E. KAMPITSCH, R. STEINER (p. 21).
Komplexone I. Über die Salzbildung der Nitrioltriessigsäure.
Helvetica Chimica Acta (1945), 28, 828-840.
- F. SERUSCLAT (p. 15).
Du contrôle, par le pharmacien, des préparations galéniques effectuées à l'officine.
Lyon Pharmaceutique (1961), 12, 99-116.
- F. SERUSCLAT (p. 15).
Identification de produits chimiques et galéniques à l'officine.
Lyon Pharmaceutique (1959), 10, 163-182.
- SIEGFRIED A. G. (p. 21).
Titrages au moyen de complexon selon la méthode du Professeur Schwarzenbach.
Zofingue, Suisse (1957).
- R. SIJDERIUS (p. 31).
A direct titrimetric determination of baryum with ethylenediamine-tetra-acetate.
Analytica chimica acta (1954), 10, 517-519.

M. SOLIVA (p. 23).

Theorie und Anwendung der Komplexbildner.

Schweizerische Apotheker Zeitung (1955), 93, 109-117, 127-134, 144-149.

P. SOUCHAY (p. 31).

Complexes métalliques de l'antipyrine et du pyramidon. Applications analytiques ou dosage de petites quantités de zinc, cadmium, cuivre.

Bulletin de la Société chimique (1940), 7, 797-894.

WU CHI FOU et Coll. (p. 31).

Dosage complexométrique des sels de strychnine et leurs préparations.

Acta Pharm. Sinica (1959), 7, 83-89.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	14
Plan de l'ouvrage	17
Généralités	
Bref rappel historique	21
Bref rappel théorique	22
Les Complexons	24
Indicateurs pour métaux	27
Méthodes de titrage	29
Travaux personnels	33
Méthode de travail	36
Réactifs	37
Dosage d'un cation isolé	
Magnésium	38
Calcium	45
Manganèse	53
Fer	58
Cuivre	63
Zinc	65
Strontium	73
Baryum	75
Mercure	77
Plomb	85
Bismuth	90
Dosage de mélanges de cations	
Cuivre et zinc	95
Cuivre, zinc et plomb	98
Zinc et calcium	101
Conclusions	107
Bibliographie	111

IMPRIMERIES RÉUNIES
DE CHAMBÉRY - 73982
